MINISTÉRIO DA SAÚDE

RELATÓRIO TÉCNICO

MONITORAMENTO DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-CoV-2

30 | OUTUBRO | 2020

BRASÍLIA | DF | **2020**

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7990/9227
Site: www.saude.gov.br/sctie
E-mail: pesquisaclinica@saude.gov.br

Supervisão geral:
Hélio Angotti Neto – Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)
Camile Giaretta Sachetti – Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit/SCTIE/MS)
Priscilla Azevedo Souza – Coordenadora-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica - Substituta (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS)

Elaboração e organização:
Evandro de Oliveira Lupatini – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS
Felipe Fagundes Soares – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS
Glícia Pinheiro Bezerra – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS
João Paulo Alves Oliveira – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS
Karla Andreia Mette Waldrich Tauil – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS
Priscilla Azevedo Souza – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS

Colaboração:
Cristiane Alarcão Fulgêncio – Coordenadora-Geral de Ética em Pesquisa (CGEP/Decit/SCTIE/MS) e Secretária Executiva da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep/CNS)
Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – Coordenadora-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEIDT/SVS/MS)
Vania Cristina Canuto Santos – Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS)

Capa e projeto gráfico:
Gabriel A. R. de Paula – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Revisão de texto:
Fabiana Mascarenhas Sant’Ana – Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/Decit/SCTIE/MS)

Citação:
Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2. 30 de outubro de 2020. [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Sumário

APRESENTAÇÃO

O Ministério da Saúde, no âmbito das ações para o enfrentamento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) decorrente da Covid-19 - infecção humana pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2), vem realizando o monitoramento técnico e científico do cenário global de desenvolvimento de vacinas contra o Sars-CoV-2.

A variabilidade na apresentação clínica da doença, a falta de uma terapia farmacológica eficaz cientificamente comprovada por ensaios clínicos randomizados, tipo de estudo considerado padrão-ouro, e os impactos negativos da pandemia, desencadearam uma corrida global de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de uma vacina contra a doença[1].

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das pesquisas científicas para uma vacina segura e eficaz contra o Sars-CoV-2, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica, do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (CGPCLIN/DECIT/SCTIE) iniciou, em abril de 2020, o monitoramento periódico do *pipeline* global de candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 em desenvolvimento.

Destaca-se que a inclusão de informações a respeito de quaisquer empresas ou instituições em particular neste documento não constitui e não deve ser considerada ou interpretada como qualquer aprovação ou endosso pelo Ministério da Saúde.

PRINCIPAIS INFORMAÇÕES

Até 23 de outubro de 2020, foram identificadas **270 vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2**, das quais **51 estão na fase clínica de desenvolvimento:**

- 10 vacinas estão em estágio de desenvolvimento clínico mais avançado (fase II/III e fase III):
    - Universidade de Oxford/AstraZeneca;
    - Sinovac Biotech/Dynavax;
    - Moderna/NIAID/Lonza;
    - Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm;
    - Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm;
    - Janssen Pharmaceutical Companies;
    - Pfizer/BioNTech;
    - CanSino Biological Inc;
    - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology;
    - Novavax Inc.;
- 19 vacinas estão na fase I/II e fase II;
- 22 vacinas estão na fase I.

INTRODUÇÃO

Da perspectiva da saúde pública e socioeconômica, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz para a população é uma das mais importantes ações de combate à Covid-19.

Considerando os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso a vacinas revela-se como parte integrante do direito à saúde, uma vez que se trata de uma tecnologia com excelente perfil de custo-benefício. Logo, ao prevenir doenças, muitas incapacitantes e letais, a vacina revela-se como bem público.

Nesse sentido, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o Sars-CoV-2 é uma prioridade diante da pandemia, uma vez que a imunização deve ser capaz de prevenir, conter e interromper a transmissão do novo coronavírus. A imunização da população salvará vidas como também terá papel crucial em evitar o agravamento da crise econômica e social.

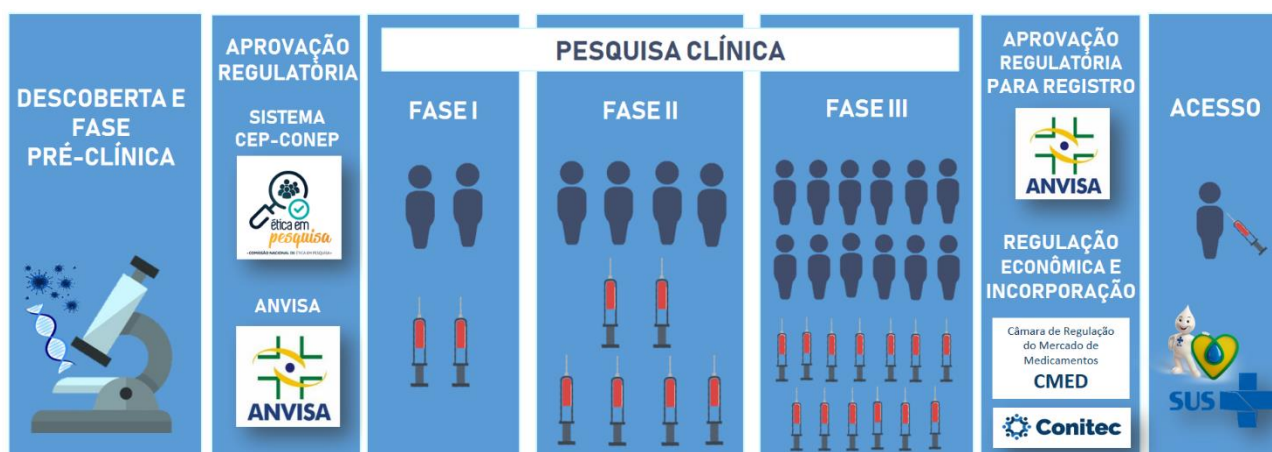
Em circunstâncias normais, o tempo para o desenvolvimento completo de uma vacina para uso em humanos leva, pelo menos, 15 a 20 anos e envolve diversas fases de avaliação[2]. A partir do conhecimento acumulado com os coronavírus SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave) e MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio), responsáveis por epidemias anteriores, foi possível acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra o Sars-CoV-2, tendo em vista que são vírus pertencentes à mesma família.

Assim, diante da emergência global, estima-se que o desenvolvimento da vacina contra o Sars-CoV-2 ocorra no menor tempo possível, sem descuidar do fundamental cumprimento de todas as etapas de desenvolvimento de pesquisa conforme as regulamentações nacionais e internacionais[3].

Desenvolvimento de vacinas

Visando a uma melhor compreensão de todo o processo envolvido no desenvolvimento de vacinas, desde a concepção de uma vacina (identificação do antígeno) a sua fase inicial da pesquisa científica em laboratórios com testes em animais, passando por pesquisas clínicas envolvendo seres humanos, até a aprovação regulatória para registro, e as etapas seguintes relacionadas ao acesso e disponibilização da vacina nas unidades de saúde para a vacinação da população, a seguir são apresentadas as principais etapas e atores envolvidos nesse processo.

A **Figura 1** ilustra de forma esquemática desde a fase de descoberta até a aprovação de uma vacina, considerando o processo regulatório e de acesso brasileiro.

Figura 1. Representação esquemática resumida das etapas de desenvolvimento, aprovação regulatória e acesso de uma vacina no Brasil.

Fonte: Elaboração própria (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Etapas de Descoberta e Pesquisa pré-clínica

Inicialmente, é importante contextualizar que as etapas de descoberta e fase pré-clínica se referem à realização de estudos experimentais em células (*in vitro*) ou em modelos animais (*in vivo*), desenvolvidos antes de começar as pesquisas em seres humanos para descobrir se um medicamento, procedimento ou tratamento pode ser útil[4]. Mais recentemente, tem sido usada para esta etapa também a denominação de "estudos não clínicos", considerando que no processo de desenvolvimento clínico de uma tecnologia, alguns estudos *in vitro* e em animais podem ser realizados mesmo após o início das pesquisas em seres humanos.

Em linhas gerais, o desenvolvimento de uma tecnologia inicia-se com a pesquisa aplicada em laboratório, a fim de investigar a estrutura do vírus, seu comportamento e possíveis receptores/alvos, a partir dos quais um protótipo de vacina possa ser desenvolvido. O protótipo é, então, testado em cultura de células *in vitro* e posteriormente em animais *in vivo* (p.ex. camundongos e macacos) para avaliar a segurança, a atividade biológica na produção de resposta imune (imunogenicidade) e a formulação do produto. Estão envolvidos nesta fase pesquisadores de universidades, centros de pesquisa, *biotechs* e laboratórios farmacêuticos, sejam eles públicos ou privados.

Com relação à formulação do produto, utiliza-se uma plataforma tecnológica de vacina, que pode ser definida como a tecnologia utilizada no processo de produção dos imunizantes (antígenos) das vacinas que estimularão a resposta imunológica no indivíduo. Cada plataforma caracteriza-se por ser uma tecnologia basilar, que utiliza mecanismos muito semelhantes (dispositivo, vetor ou linha celular), empregados para múltiplos alvos de vacinas (diferentes patógenos)[5].

Atualmente, existem sete principais tipos de plataformas tecnológicas de vacinas (Vírus Inativado, Vírus Atenuado, Vetor Viral, Subunidade Proteica, Partículas Semelhantes a Vírus - VLP, DNA e RNA), que têm sido utilizadas para produzir vacinas contra Sars-CoV-2[6,7]. Essas plataformas podem ser agrupadas em quatro grandes grupos:

i. Vacinas de vírus: o próprio vírus alvo é processado para ser inoculado no organismo e estimular a resposta imunológica. Podem ser de vírus atenuado (virulência é reduzida a níveis considerados seguros e o próprio vírus se replica lentamente no corpo do indivíduo) ou vírus inativado (partes do vírus alvo são associadas a um microrganismo, inoculado no corpo do indivíduo).
ii. Vacinas de proteínas: proteínas do vírus alvo são produzidas laboratorialmente para serem inoculadas no organismo humano. Podem ser categorizadas como vacina de subunidade proteica (proteínas virais são purificadas em laboratório e inoculadas no indivíduo) ou de partículas semelhante a vírus, conhecidas como "virus-like particle" (VLP), produzidas em laboratório com uma estrutura semelhante ao vírus alvo, porém sem a presença de material genético, na qual são acopladas proteínas imunogênicas (antígenos) do vírus alvo. Toda essa estrutura é inoculada no indivíduo.
iii. Vacinas de vetor viral: utiliza a estrutura de um outro vírus, como um adenovírus, para produzir proteínas do vírus alvo no corpo do indivíduo vacinado. Esse vírus modificado (recombinante) é inoculado no organismo do indivíduo.
iv. Vacinas de ácidos nucleicos: têm como base a utilização de material genético do vírus alvo (DNA ou RNA), programados para estimular a produção de antígenos do vírus alvo pelas próprias células do indivíduo vacinado, estimulando a resposta imune. No caso das vacinas de DNA, estruturas genéticas bacterianas, conhecidas como plasmídeos, são modificadas para conterem o DNA do vírus alvo e viabilizarem a entrada nas células do indivíduo. Já a vacina de RNA, também utiliza um plasmídeo modificado com material genérico do vírus alvo, a partir do qual é produzido o mRNA, que é colocado dentro de uma estrutura de nanopartícula lipídica para que entre na célula do indivíduo quando inoculado.

As vacinas licenciadas para uso humano e mais usadas atualmente utilizam plataformas tecnológicas clássicas, baseadas em vírus ou em proteínas, que possuem histórico de bons resultados de segurança e eficácia.

A maior parte das plataformas tecnológicas para vacinas contra SARS-CoV utiliza a glicoproteína *spike* (S), presente no Sars-CoV-2, como principal antígeno-alvo para o desenvolvimento do novo imunizante. O processo de infecção pelo vírus Sars-CoV-2 acontece quando a glicoproteína *spike* (S) desse vírus se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula humana, desencadeando respostas imunológicas, como a produção de anticorpos neutralizantes[8].

O detalhamento sobre cada uma dessas plataformas tecnológicas utilizadas no desenvolvimento de vacinas, o mecanismo de ação da vacina e suas respectivas características encontram-se no apêndice 2.

Aprovação Regulatória para o desenvolvimento das pesquisas clínicas

No Brasil, uma pesquisa clínica só pode iniciar a partir da aprovação de seus protocolos pelos órgãos do Sistema CEP/Conep (Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), conforme as diretrizes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012[9]. Os CEP e a Conep procedem com a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos.

No caso de vacinas que utilizem microrganismos em sua produção, como as vacinas de vetor viral, é necessária a avaliação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), conforme previsto na Resolução Normativa nº 21, de 15 de junho de 2018[10].

Também é necessário obter a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que analisa a conformidade do protocolo do estudo clínico e de todas as etapas realizada previamente, reunidas em documentação apresentada pelo patrocinador do estudo, conforme a legislação sanitária vigente[11], para garantir segurança, qualidade e padronização na condução da pesquisa e do produto investigacional. Nesse aspecto, destaca-se que para sua análise, a Anvisa utiliza manuais harmonizados internacionalmente, a exemplo do manual *E6 Good Clinical Practice do International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*[12].

Pesquisa Clínica

Obtido sucesso nas etapas anteriores, prossegue-se para a realização da pesquisa clínica, definida como aquela realizada em seres humanos, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de um procedimento ou tecnologia em teste, na qual o pesquisador interage direta ou indiretamente com os participantes, o que inclui o manejo dos seus dados e/ou dos seus materiais biológicos[13].

<u>Ensaio clínico de fase I:</u> a vacina candidata é administrada em um pequeno número de participantes (adultos saudáveis), a fim de avaliar principalmente a segurança, bem como a dosagem e capacidade inicial de estimular o sistema imunológico.

<u>Ensaio clínico de fase II:</u> a candidata é administrada em centenas de participantes para obter mais dados sobre segurança (avaliações das diferentes dosagens sobre os eventos adversos), bem como avaliar a capacidade da vacina de estimular o sistema imunológico (imunogenicidade).

<u>Ensaio clínico de fase III:</u> a vacina é administrada a milhares de participantes, visando a confirmar a sua eficácia e segurança, conhecendo mais dados sobre imunogenicidade e reações adversas em grupos variados de indivíduos (crianças e idosos, por exemplo). Trata-se da última fase antes do registro na Anvisa, que permite que a vacina seja comercializada e disponibilizada no Brasil.

<u>Estudos de fase IV</u>: realizados após o registro da vacina e aprovação para comercialização, essa fase também é conhecida como farmacovigilância. São estudos de grande porte que visam monitorar os efeitos da vacina a fim de gerar dados adicionais de segurança e eficácia em médio e longo prazo.

Em alguns casos pode-se encontrar sobreposição de fases dos estudos, conforme novos dados são gerados, por exemplo, fase I/II, fase II/III.

Cumpre reiterar a obrigatoriedade do atendimento a diversos procedimentos regulatórios para a realização de pesquisa clínica com vacina no Brasil. É atribuição da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) avaliar se todos os direitos e garantias dos participantes de pesquisa estão sendo previstos no projeto de pesquisa e demais documentos do estudo clínico que são elaborados pelo desenvolvedor (patrocinador do estudo), conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012[9], e atos normativos correlatos.

O principal ato normativo sanitário que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil trata-se da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015[11]. Cabe à Anvisa autorizar a realização dos ensaios clínicos, a partir da avaliação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento, documento que reúne especialmente o protocolo clínico e a brochura do investigador[i]. Depois de realizadas todas as fases da pesquisa clínica, e de posse dos resultados, a Anvisa decide pela autorização do registro do produto no país.

É importante registrar o empenho das autoridades regulatórias no país, a fim de tornar mais célere as análises ética e sanitária durante a pandemia, conforme padrões e regulamentos vigentes. Nesse sentido, a Anvisa publicou a RDC n° 348, de 17 de março de 2020[14] (posteriormente alterada pela RDC nº 415, de 26 de agosto de 2020[15]), que trata sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos durante a pandemia. Além disso, de acordo com a Nota Técnica nº 78/2020[16], a Anvisa implementou a submissão contínua para avaliação de dados relativos ao registro de vacinas contra o novo coronavírus no Brasil, procedimento que visa agilizar o processo regulatório, estabelecendo o prazo de 72 horas para aprovação de estudos clínicos relacionados à Covid-19 e de até 60 dias para registro de vacinas contra a Covid-19.

Em relação a análise e aprovação ética do protocolo de pesquisa, a Conep também instituiu um regime de atividade em caráter de urgência, com tramitação especial dos projetos sobre Covid-19 avaliados pelo Sistema CEP/Conep[17]. Além disso, com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas, pesquisadores e membros dos comitês de ética em pesquisa (CEP), a Conep publicou orientações para a condução das pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo novo coronavírus[18].

Cabe ainda esclarecer que, durante o desenvolvimento de um ensaio clínico, por motivo de segurança, como na ocorrência de evento adverso grave (EAG), a Anvisa e/ou a Conep pode suspender o estudo. Trata-se de procedimento previsto nos atos normativos dessas instituições e nas normas de Boas Práticas Clínicas, para que se possa avaliar os dados da notificação, a causalidade entre o EAG e a intervenção (vacina) e o risco/benefício da continuidade do estudo para os participantes de pesquisa[11,19].

Aprovação do registro sanitário da vacina pela Anvisa

Após comprovação da eficácia e segurança da vacina, a empresa desenvolvedora deverá solicitar o registro sanitário, submetendo à análise da Anvisa os documentos técnicos e regulatórios com dados de segurança e eficácia, bem como da qualidade da vacina, conforme exigido nas normativas. Havendo conformidade, a Anvisa concede o registro sanitário da vacina para que seja comercializada e disponibilizada no país.

Por se tratar de um produto biológico, a vacina deve atender aos requisitos para a concessão ou renovação de registro do produto pela Anvisa dispostos na RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010[20], e na RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015[11]. Além disso, cumpre informar

---

[i] Compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos[11].

que, neste cenário de pandemia, a Anvisa publicou a RDC n° 348, de 17 de março de 2020[14], que trata sobre a priorização de análise de pedidos de registro de medicamentos/produtos biológicos durante a pandemia.

Um fator importante no desenvolvimento das vacinas é o tempo de proteção. Ainda que uma vacina seja declarada eficaz e venha a ser registrada e disponibilizada, os participantes vacinados precisam ser acompanhados para definição do período de proteção contra o novo coronavírus[21].

Regulação do Preço

Para autorização da comercialização da vacina no Brasil, também é necessário que seja estabelecido o preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil, do qual a Anvisa é a Secretaria-Executiva, conforme disposto na Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004[22]. A partir deste momento a vacina já está autorizada para utilização no país.

Incorporação no Sistema Único de Saúde - SUS

Para que uma vacina esteja disponibilizada pelo Ministério da Saúde, é necessária a análise e recomendação de incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

O processo de incorporação de tecnologias no SUS foi regulamentado pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011[23], da qual foram destacados seguintes artigos:

> Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
>
> (...)
>
> § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:
>
> I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;
>
> II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.
>
> Art. 19-T. São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:
>
> I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa."

Art. 19-U. A responsabilidade financeira pelo fornecimento de medicamentos, produtos de interesse para a saúde ou procedimentos de que trata este Capítulo será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite."

Complementarmente, destaca-se o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011[24], que dispõe sobre a composição, competências e funcionamento da Conitec, sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS.

Programa Nacional de Imunizações – PNI

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferece, no Calendário Nacional de Vacinação, todas as vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), além de imunobiológicos especiais de alto custo financeiro, para grupos em situação de maior risco, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Com um rígido controle de qualidade, segue os padrões dos mais eficientes e confiáveis programas de vacinação do mundo[25].

Atualmente, as vacinas passaram a ter um alto valor agregado, em função dos avanços tecnológicos decorridos dos processos de produção, diferentemente daquelas que foram introduzidas nos primeiros calendários vacinais, que tinham custos mais acessíveis. Assim, para definir se uma nova vacina deve ser incorporada ao PNI considera-se não somente o impacto na morbimortalidade da doença, como também seu custo efetividade, ou seja, se produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdidos pelo paciente e ou seus familiares e sobrevida)[26].

A tomada de decisão de introdução de novas vacinas ainda é subsidiada por discussões realizadas no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis, instituída por meio da Portaria Ministerial GAB/SVS nº 28, de 03 de setembro de 2020[27]. Instituída em 2020, esta Câmara se constitui em fórum de assessoramento à Secretaria de Vigilância em Saúde, sobre aspectos técnicos e científicos, referentes às ações do PNI nas questões de imunizações[26].

No caso de uma vacina já registrada no Brasil e incorporada ao SUS, cuja pactuação do financiamento tripartite seja pela aquisição de responsabilidade do MS, isto é, de aquisição centralizada e distribuição pelo MS às Secretarias Estaduais de Saúde, destaca-se o papel fundamental do PNI[25].

No âmbito da organização das ações de imunização, o PNI elabora documentos técnicos contendo orientações sobre os produtos, estratégia de vacinação, público-alvo, esquema vacinal, meta, sistema de informação, farmacovigilância e logística de distribuição, considerando as características da vacina (p.ex. condições de armazenamento e prazo de validade). Em paralelo, são elaboradas campanhas publicitárias para veiculação na mídia, com orientações e convocando a população a comparecer aos serviços de saúde para a vacinação. Também são elaborados documentos técnicos para a promoção do acesso e do uso racional da vacina, orientando profissionais de saúde, gestores e população quanto à importância da adesão à vacinação.

Produção Nacional de Vacinas

A produção de vacinas é um processo de alta complexidade e especificidade em toda a sua cadeia produtiva. O Brasil é reconhecido internacionalmente por sua expertise no campo da produção em larga escala e exportação de vacinas. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), além de distribuir 25 tipos de vacinas gratuitamente, o país ainda se destaca pelo fato de exportar vacinas para mais de 70 países. Os dois institutos públicos de referência, que respaldam essas marcas, são o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e o Instituto Butantan. Ambos institutos são responsáveis por pesquisar novas tecnologias, além de desenvolver e produzir vacinas em território nacional para abastecimento da rede SUS.

Com foco em inovação tecnológica, Bio-Manguinhos/Fiocruz dispõe de instalações que atendem às legislações vigentes e às exigências de Boas Práticas de Fabricação (BPF), bem como a certificação de qualidade de seus laboratórios, com serviços tecnológicos voltados ao desenvolvimento de novos produtos com confiabilidade de resultados. Atualmente, o Instituto é responsável pela produção das vacinas de vírus atenuado, como a DTP-Hib (difteria, tétano e coqueluche - DTP; *Haemophilus influenzae* do sorotipo B - Hib), Tetravalente Viral, Poliomielite Oral, Febre Amarela, Rotavírus Humano e Tríplice Viral, e vacinas de vírus inativado, como a de Poliomielite Inativada[28].

Já o Instituto Butantan, produz vacinas de vírus inativado, como a influenza trivalente sazonal, DTP, raiva inativada e hepatite A; vacina baseada em subunidade proteica, como a de hepatite B recombinante; e vacina baseada em proteína recombinante, como a de HPV. Além disso, outros projetos de vacinas contra vírus estão em desenvolvimento para solicitação de registro na Anvisa, como a vacina contra influenza H7N9 e influenza tetravalente, ambas inativadas, e contra o vírus da dengue, atenuada[29].

O investimento no Complexo Industrial da Saúde promove a estruturação, desenvolvimento e consolidação de laboratórios nacionais, impulsionando a produção tanto de medicamentos e insumos quanto de vacinas[30], favorecendo a independência tecnológica em relação a estas tecnologias e potencializando a capacidade produtiva em saúde no Brasil.

OBJETIVO

Esse documento foi elaborado pela Coordenação-Geral de Ações Estratégicas em Pesquisa Clínica – CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS com a finalidade de monitorar informações sobre o desenvolvimento global de vacinas contra o Sars-CoV-2 e auxiliar a gestão do Ministério da Saúde no processo estratégico de avaliação técnica e científica de vacinas.

MÉTODOS

Diante do cenário global de desenvolvimento das vacinas, buscou-se apresentar neste relatório um conjunto de informações técnicas e científicas a respeito de cada candidata à vacina contra o Sars-CoV-2 em fase clínica de desenvolvimento. São elas: nome do desenvolvedor; país; nome da vacina; plataforma tecnológica; fase de desenvolvimento; registros dos ensaios clínicos; detalhes dos ensaios clínicos; publicações até o momento e outras informações. No apêndice 1 é possível encontrar mais detalhes sobre os campos utilizados na padronização do conteúdo técnico-científico de cada candidata à vacina.

As informações presentes neste relatório foram extraídas de diversas fontes, conforme percurso metodológico descrito a seguir.

1. Mapeamento de vacinas em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico

Para a composição de informações sobre as fases de desenvolvimento pré-clínica ou clínica que se encontram as candidatas à vacina contra Sars-CoV-2, foram consultados repositórios desenvolvidos por instituições ligadas a universidades, centros de pesquisa, iniciativas ou organizações globais no contexto da Covid-19:

- "*Draft landscape of* Covid-19 *candidate vaccines*"[7], disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu sítio eletrônico;
- "Covid-19 *vaccine development pipeline*", disponibilizado pela *London School of Hygiene & Tropical Medicine*[31];
- "Covid-19 *vaccine Tracker*", disponibilizado pelo *Milken Institute*[32];
- "Covid-19 *Vaccine & Therapeutics Tracker*", disponibilizado pela *BioRender*[33];
- "*Biopharma products in development* for Covid-19", iniciativa da *BioWorld – Clarivate Analytics*[34];
- "*Gavi* – Covid-19*",* disponibilizado pela *Gavi – The Global Alliance for Vaccines and Immunizations*[35];
- *"CEPI* – Covid-19", disponibilizado pela CEPI – *Coalition for Epidemic Preparedness Inovation*[36].

2. Detalhamento de informações sobre registros dos ensaios clínicos com as vacinas

Para o detalhamento das informações relacionadas aos ensaios clínicos registrados mundialmente, foram consultadas e coletadas as informações provenientes das seguintes bases de dados: *ClinicalTrials.gov* dos EUA; *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), da OMS, e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Essas informações são dinâmicas e estão constantemente sendo atualizadas pelos pesquisadores responsáveis e patrocinadores, conforme os estudos avançam.

Foi consultada a edição atualizada do Boletim de Ética em Pesquisa[37], da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, a fim de coletar informações sobre protocolos de pesquisas científicas que envolvem testes de vacinas em seres humanos no Brasil. O sítio

eletrônico da Anvisa também foi consultado, a fim de obter informações sobre os ensaios clínicos aprovados no Brasil[38].

Algumas candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 são produtos biológicos que já foram licenciados para o uso em outras doenças como tuberculose e meningite, por exemplo, e buscam dados de eficácia para solicitação de reposicionamento para Covid-19. Essas vacinas com proposta de reposicionamento encontram-se nas fases III e IV de desenvolvimento e não foram objeto de detalhamento no presente relatório.

Também não foram incluídas no presente relatório, as candidatas à vacina ou produtos biológicos onde, no registro do ensaio clínico, consta que o produto em investigação tem o propósito de tratamento (isto é, quando pretende-se empregar a tecnologia para tratar uma infecção por Sars-CoV-2 confirmada).

3. Busca por manuscritos e artigos científicos com relatos de resultados pré-clínicos e/ou clínicos

Para as vacinas que se encontram na fase clínica de desenvolvimento, foram realizadas buscas de artigos científicos (PubMed) e manuscritos (*preprints,* como o medRxiv e biorixv) referentes aos resultados disponíveis da fase pré-clínica e das fases clínicas dessas vacinas, nas quais utilizou-se os seguintes descritores e palavras-chave: “Covid AND vaccine"; “Sars-CoV-2 AND vaccine"; "2019-n-Cov AND vaccine"; "Covid AND immunization"; "Sars-CoV-2 AND immunization"; "2019-n-Cov AND immunization” e ("coronavirus" or “Covid-19” or "sars-cov-2") AND ("vaccine" OR "vaccination").

Para o levantamento dos principais achados de pesquisa das vacinas em fase de desenvolvimento clínico, divulgados por meio dos artigos científicos publicados na literatura, foram consultados também os “Informe Diário de Evidências”[39] elaborados pelo Decit/SCTIE/MS, que utiliza as seguintes bases para a busca na literatura: PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane, BVS, medRxiv, LitCovid-NIH, NLM, bioRxiv, Global Index Medicus, NEJM, BMJ, *The Lancet,* JAMA, Clinicaltrials.gov, CEBM-Oxford, WHO blueprint, Wiley Online Library.

4. Busca de informações adicionais sobre as vacinas

Como informação complementar, foram consultados os relatórios de consórcios e entidades internacionais sobre o tema de vacinas, notícias veiculadas em sítios da internet nacionais e internacionais, bem como *press releases* (comunicado de imprensa) das indústrias farmacêuticas e institutos de pesquisa que anunciaram testes com as vacinas.

A composição de dados técnicos adicionais e informações de literatura cinzenta foi suplementada com informações oriundas da base de dados *Cortellis – Clarivate Analytics*[40].

Cabe registrar que, considerando o cenário de concorrência dos países por reserva de doses das vacinas candidatas em desenvolvimento, um elemento informado na perspectiva da prospecção de cada vacina, foi a participação em iniciativas globais de fomento e acesso descritas a seguir:

- *COVAX Facility:* pilar de vacinas do *Access to Covid-19 Tools Accelerator (ACT Accelerator)*, do qual o governo brasileiro atualmente participa. Trata-se de iniciativa conjunta da Organização Mundial de Saúde (OMS), *Gavi The Vaccine Alliance (GAVI)* e da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) e tem como objetivo acelerar o desenvolvimento, fabricação e acesso a vacinas contra Covid-19[41].
- "*Operation Warp Speed*" (OWS): programa de fomento do governo dos Estados Unidos às vacinas mais promissoras contra Sars-CoV-2. Trata-se de uma parceria entre os componentes do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) dos Estados Unidos, incluindo os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a *Food and Drug Administration* (FDA), os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), a Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Biomédico Avançado (BARDA) e o Departamento de Defesa (DoD)[42].

RESULTADOS

Cenário global das vacinas em desenvolvimento

O número de vacinas candidatas, com diferentes abordagens tecnológicas e provenientes de diferentes países, ilustra o esforço global na obtenção de uma tecnologia tão importante e necessária.

A partir das buscas realizadas desde 13 de abril até 23 de outubro de 2020, foram identificadas 270 vacinas em desenvolvimento contra o Sars-CoV-2, das quais 51 estão na fase clínica. A evolução do *pipeline* global, desde o início do monitoramento realizado por este Departamento, pode ser observada na **Tabela 1** a seguir.

Tabela 1. Histórico das buscas realizadas e do quantitativo de vacinas em desenvolvimento identificadas.

Período da busca	Vacinas em fase pré-clínica (1)	Vacinas em fase clínica (2)	Total (1 + 2)
13 e 14/04	66	12	78
21 a 24/04	95	13	108
08 a 12/05	155	14	169
08 a 10/06	183	16	199
24 a 26/06	179	27	206
10 a 15/07	194	31	225
27 a 31/07	198	33	231
10 a 14/08	199	35	234
24 a 28/08	200	43	243
01 a 25/09	209	45	254
01 a 23/10	219	51	270

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A grande maioria das candidatas está em fase inicial de desenvolvimento (**Figura 2**). Do total de candidatas identificadas, 219 estão na fase pré-clínica e 51 avançaram para a fase clínica, ou seja, estão realizando ensaios clínicos com seres humanos. Quanto aos países responsáveis pelo desenvolvimento clínico das vacinas, Estados Unidos e China lideram com 11 vacinas, seguidos por Canadá (3), Reino Unido (2), Rússia (2) e Japão (2). Uma vacina pode ser desenvolvida em parcerias com dois ou mais países. Outros países respondem por 19 vacinas em desenvolvimento clínico.

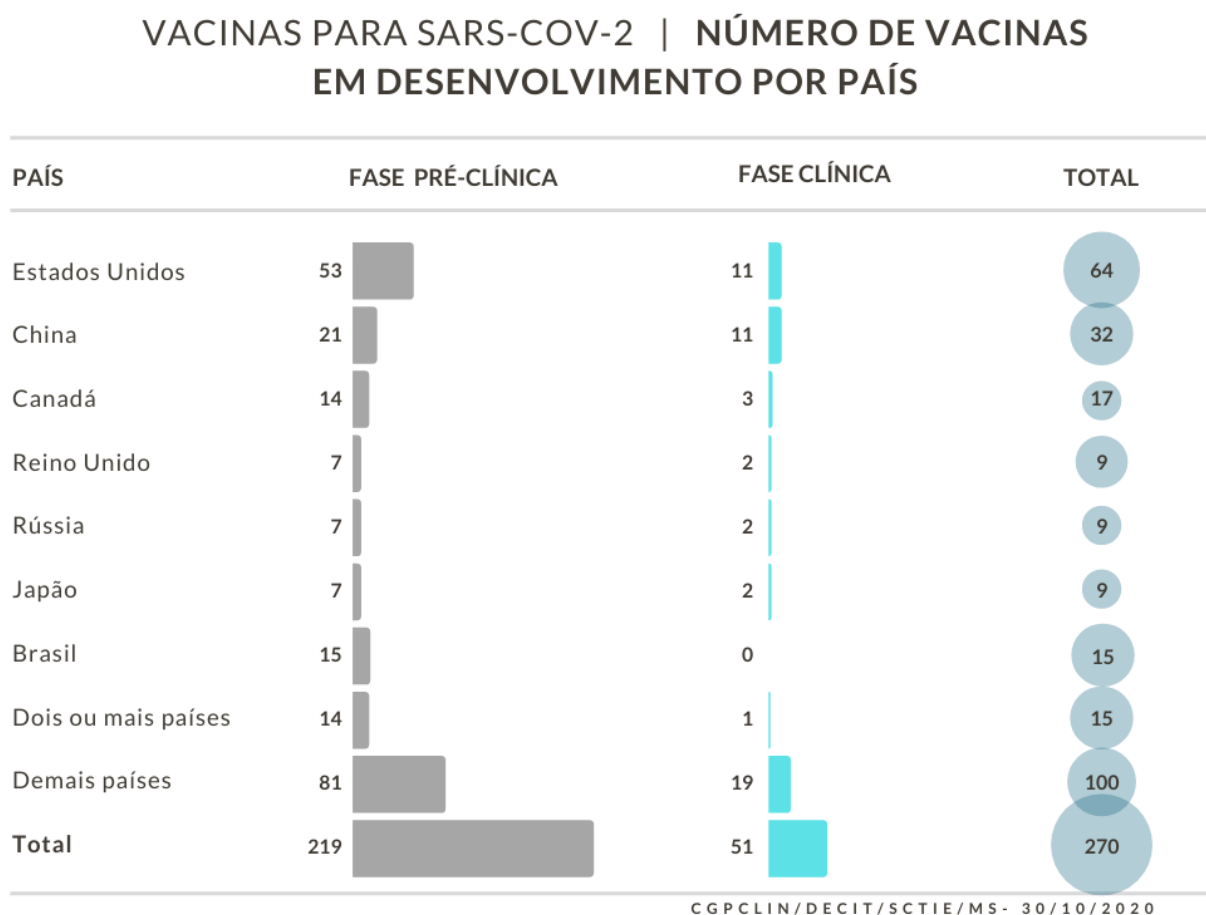
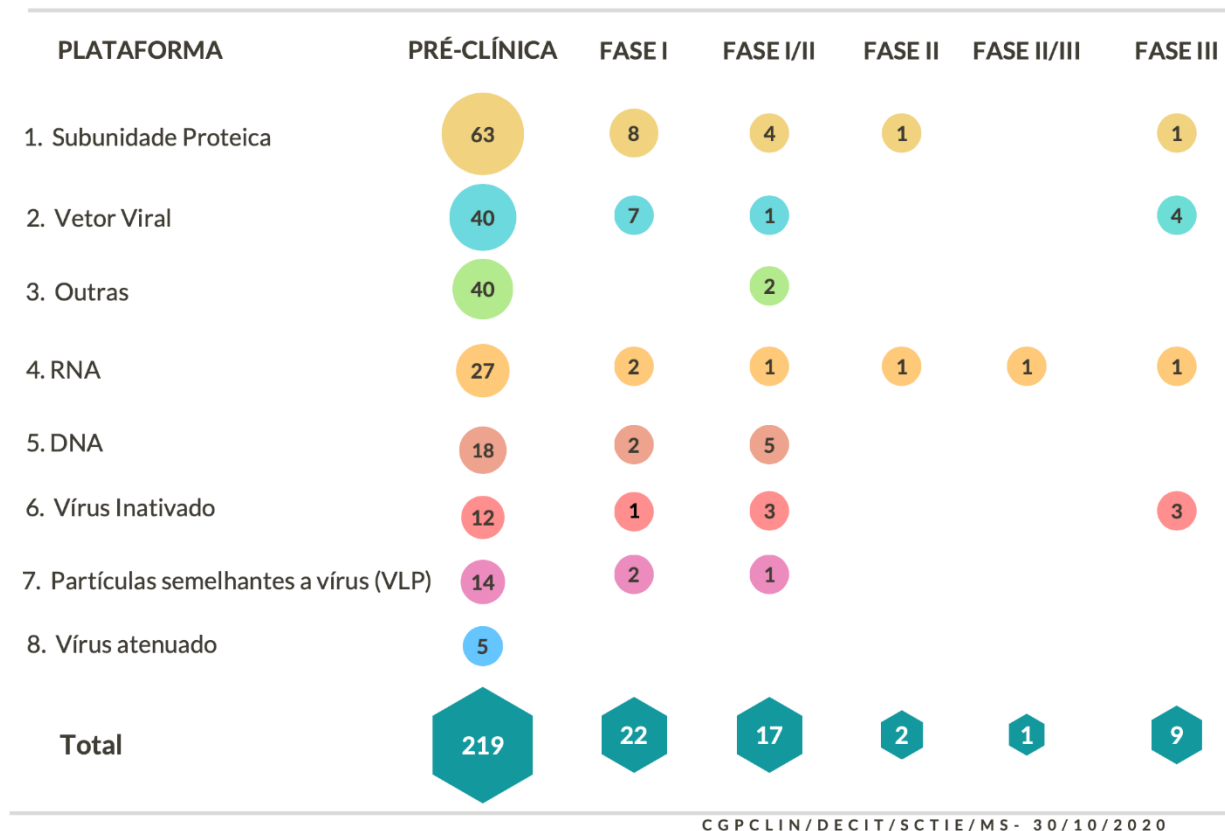
Figura 2. Cenário de desenvolvimento de vacinas por país.

Conforme ilustrado na **Figura 3**, as plataformas tecnológicas para vacinas contra Sars-CoV-2 em maior número de ocorrências foram as de subunidade proteica e vetor viral (replicante e não replicante). Um total de 42 candidatas apresentaram plataformas não classificadas/identificadas, sendo registradas como "outras".

Figura 3. Plataformas tecnológicas e número de candidatas por fase de desenvolvimento.

VACINAS PARA SARS-COV-2 | **FASES DE DESENVOLVIMENTO POR PLATAFORMA TECNOLÓGICA**

PLATAFORMA	PRÉ-CLÍNICA	FASE I	FASE I/II	FASE II	FASE II/III	FASE III
1. Subunidade Proteica	63	8	4	1		1
2. Vetor Viral	40	7	1			4
3. Outras	40		2			
4. RNA	27	2	1	1	1	1
5. DNA	18	2	5			
6. Vírus Inativado	12	1	3			3
7. Partículas semelhantes a vírus (VLP)	14	2	1			
8. Vírus atenuado	5					
Total	219	22	17	2	1	9

CGPCLIN/DECIT/SCTIE/MS- 30/10/2020

O Brasil aponta nesse cenário com 15 candidatas nacionais a novas vacinas contra Sars-CoV-2, conforme descritas a seguir:

Quadro 1. Candidatas à vacina contra Sars-CoV-2 desenvolvidas no Brasil.

Desenvolvedor	Plataforma tecnológica / Tipo de vacina	Fase de desenvolvimento
Bio-Manguinhos/Fiocruz[43]	Vacina sintética	Pré-clínica
Bio-Manguinhos/Fiocruz[43]	Vacina baseada em subunidade proteica	Pré-clínica
Instituto René Rachou (Fiocruz/MG) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV)[44]	Vacina baseada em vetores virais	Pré-clínica
Instituto Butantan/ Dynavax / PATH[7]	Vacina de vírus inativado (vacina inativada)	Pré-clínica
Instituto Butantan[45]	Vesículas de membrana externa (*Outer membrane vesicles*, OMVs) em plataforma de múltiplos antígenos (*Multiple Antigen Presenting System*, MAPS)	Pré-clínica
Instituto Butantan*	Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – *Virus-Like Particle*)	Pré-clínica

Desenvolvedor	Plataforma tecnológica / Tipo de vacina	Fase de desenvolvimento
Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP)/ Universidade de São Paulo[46,47]	Vacina baseada em partículas semelhantes a vírus (VLP – *Virus-Like Particle*)	Pré-clínica
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)*	Ácido nucléico (DNA)	Pré-clínica
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)*	Vacina baseada em nanopartículas	Pré-clínica
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP)*	Vacinas baseadas proteína recombinante	Pré-clínica
Universidade Federal de Viçosa*	Vacina baseada em proteína recombinante	Pré-clínica
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP)[48]	Vacina baseada em nanopartículas	Pré-clínica
Universidade Federal do Paraná (UFPR)*	Vacina baseada em nanopartículas	Pré-clínica
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)*	Ácido nucléico (DNA)	Pré-clínica
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP)*	Vacina baseada em vetores virais	Pré-clínica

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

*Projetos de pesquisa contemplados com investimentos do Ministério da Saúde, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, por meio da Chamada Pública MCTI/CNPq/CTSaúde/MS/SCTIE/Decit n°07/2020 para Contratação de pesquisas sobre Covid-19 e outras Síndromes Respiratórias Agudas Graves[49].

Reitera-se que, para fins deste documento, não foram consideradas vacinas que já foram licenciadas para uso em outras doenças como, por exemplo, vacinas para tuberculose (vacina BCG), meningite (vacina ACWY) ou sarampo, caxumba e rubéola (vacina MMR) e que tem como objetivo obter dados de eficácia para solicitação de reposicionamento.

Manuscritos e publicações científicas contendo resultados de estudos clínicos

De acordo com a OMS[50], a pesquisa é elemento-chave para fortalecer os sistemas de saúde, uma vez que geram descobertas e evidências científicas que possuem grande potencial para melhorar a assistência à população. Os artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares são recursos importantes e reconhecidos para a comunicação dos resultados de pesquisa.

No que tange às informações científicas relacionadas à pandemia pelo novo coronavírus, ressalta-se que esse processo não pode significar o aceite pela comunidade científica de qualquer resultado, uma vez que devem ser mantidos e buscados diversos elementos imprescindíveis da pesquisa e da comunicação de resultados, como a qualidade, a transparência e a reprodutibilidade da informação. Presencia-se o chamado *fast track* das publicações científicas, reduzindo-se o tempo entre a submissão e a publicação dos artigos em revistas científicas[51].

Toda pesquisa deve ser conduzida e norteada por um método científico reprodutível, observados os preceitos de boas práticas éticas e regulatórias. Tal processo é demorado, podendo levar vários meses, e exige um esforço significativo da equipe envolvida na pesquisa[52]. Quanto à divulgação dos resultados de pesquisas, é relevante contextualizar o processo de publicação de um artigo científico (*paper*). No momento em que uma versão final do artigo é obtida (manuscrito), inicia-se o processo de pesquisar uma revista científica (periódico) que seja afeta ao tema e que tenha credibilidade pela comunidade científica (pelos pares). Existem rankings das revistas científicas por áreas de conhecimento que levam em consideração diversos fatores como tempo de existência, política e corpo editorial, fator de impacto, periodicidade e confiança adquirida junto à comunidade científica.

Para que haja a aprovação e publicação formal em uma revista científica, os manuscritos passam por um rigoroso processo de revisão editorial, que inclui o exame minucioso denominado "revisão por pares", em que o texto é apreciado por especialistas no tema (pareceristas *ad hoc*) que balizam suas contribuições em guias de boas práticas internacionalmente aceitos e buscam identificar pontos fracos ou outras situações nas quais o manuscrito precisa de aperfeiçoamento. Após as rodadas de ajustes solicitadas pelos editores, chega-se a uma versão final aprovada e que aguardará a publicação em edição da revista.

Nos últimos anos, tem crescido a importância de abreviar o tempo de todo esse processo. Uma modalidade de divulgação dos resultados de pesquisa que tem se tornado bastante comum é a disponibilização do manuscrito no formato de "pré-impressão" (denominado de *preprint*). Existem plataformas específicas para tanto, como a *bioRxiv* e a *medRxiv*. Isso permite que outros cientistas, tomadores de decisão e sociedade em geral apreciem, discutam e comentem as descobertas imediatamente. Cabe frisar que esse manuscrito no formato de *preprint* não passou por todo o processo de revisão por pares e a consequente aprovação por uma revista científica. Portanto, pondera-se que os *preprints* estão sujeitos a erros e podem relatar informações que ainda não foram aceitas ou endossadas pela comunidade científica[53].

Essas pré-impressões oferecem uma oportunidade de acelerar a disseminação de descobertas científicas, especialmente nos contextos em que há urgência para a disponibilização de informações das descobertas científicas. Como exemplo, citam-se as situações dos surtos de Ebola e Zika, em que a disponibilização de *preprints* foi bastante relevante para apoiar decisões difíceis[54].

Considerando os prazos para a viabilização da comunicação científica e os avanços sem precedentes presenciados para a descoberta de uma vacina que interrompa a pandemia, mesmo assim há um interstício de tempo entre o que está relatado na comunidade científica e o estágio em que uma pesquisa se encontra. No caso da pesquisa e desenvolvimento de vacinas, até que haja uma publicação no formato de artigo científico relatando, por exemplo, os resultados de ensaios clínicos de fase I, é bem provável que o estágio da pesquisa esteja em fases mais avançadas, como as fases II ou III.

Diante do exposto, destacam-se, a seguir, por ordem de publicação, os manuscritos e/ou artigos científicos com os resultados de estudos clínicos com as vacinas em fase clínica de desenvolvimento:

- **CanSino** – Em **22 de maio** ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **20 de julho,** publicou um estudo clínico de **fase II**;
- **Pfizer** – Em **01 de julho,** ocorreu a publicação de manuscrito (*preprint*) do estudo clínico de **fase I/II**. Em **20 de julho,** foi publicado um estudo complementar de fase I/II realizado em centros de pesquisa na Alemanha. Em **12 de agosto,** foram publicados, no periódico Nature, os dados do estudo clínico de fase I/II. Em **28 de agosto,** foram publicados os dados de segurança e imunogenicidade referentes ao estudo de **fase I e** estes mesmos dados de **fase I** foram publicados em forma de artigo no periódico NEJM em **14 de outubro**. Em **30 de setembro,** foram publicados os dados complementares de fase I/II.
- **Universidade de Oxford** – Em **20 de julho,** ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I**;
- **Moderna** – Em **14 de julho,** ocorreu a publicação de um artigo do estudo clínico de **fase I** e em **29 de setembro,** foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I;**
- **Novavax** – Em **06 de agosto,** foram publicados os dados preliminares do estudo de **fase I/II (*preprint*)** e em **02 de setembro,** foram publicados os dados do estudo **de fase I/II.**
- **Sinovac** – Em **10 de agosto,** foram publicados dados em do estudo clínico de **fase II**.
- **Sinopharm – Wuhan** – Em **13 de agosto,** foram publicados dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Gamaleya** – Em **04 de setembro,** foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Janssen** – Em **25 de setembro,** foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.
- **Sinopharm – Beijing** – Em **15 de outubro,** foram publicados os dados do estudo clínico de **fase I/II**.

Vacinas em fase clínica de desenvolvimento

Das 51 vacinas que estão em estágio de desenvolvimento clínico nesse momento, 10 estão nas fases II/III e III (**Quadro 2**), 19 nas fases I/II e II (**Quadro 3**) e 22 na fase I (**Quadro 4**).

Quadro 2. Vacinas em fase clínica II/I II e III de desenvolvimento.

ID	Desenvolvedor(es) primário(s)	País	Plataforma	Estágio de desenvolvimento	Publicações		COVAX Facility
					Pré-clínica	Clínica	
1	University of Oxford	Reino Unido	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase III	✓	✓	✓
2	Sinovac Biotech Ltd.	China	Vírus inativado (vacina inativada)	Fase III	✓	✓	
3	Moderna, Inc.	EUA	Ácido Nucléico (RNA)	Fase III	✓	✓	✓
4	Sinopharm Group Co. Ltd. |Wuhan	China	Vírus inativado (vacina inativada)	Fase III		✓	
5	Sinopharm Group Co. Ltd. |Beijing	China	Vírus inativado (vacina inativada)	Fase III	✓	✓	

ID	Desenvolvedor(es) primário(s)	País	Plataforma	Estágio de desenvolvimento	Publicações		COVAX Facility
					Pré-clínica	Clínica	
6	Pfizer Inc.|BioNTech SE	EUA/ Alemanha	Ácido Nucléico (RNA)	Fase II/III		✓	
7	Janssen Pharmaceutical Companies| Johnson & Johnson	Bélgica	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase III	✓	✓	
8	CanSino Biological Inc.	China	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase III	✓	✓	
9	The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology	Rússia	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase III		✓	
10	Novavax Inc.	EUA	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase III	✓	✓	✓

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 3. Vacinas em fase clínica I/II e II de desenvolvimento.

ID	Desenvolvedor(es) primário(s)	País	Plataforma	Estágio de desenvolvimento	Publicações		COVAX Facility
					Pré-clínica	Clínica	
1	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.	China	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase II			
2	Aivita Biomedical, Inc.	EUA	Outra	Fase I/II			
3	Immunovative Therapies, Ltd.	EUA	Outra	Fase I/II			
4	Chinese Academy of Medical Sciences	China	Vírus inativado (vacina inativada)	Fase Ib/IIb			
5	Inovio Pharmaceuticals	EUA	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I/IIa	✓		✓
6	Genexine, Inc.	Coreia do Sul	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I/IIa			
7	Bharat Biotech International Ltd	Índia	Vírus inativado (vacina inativada)	Fase I/II	✓		
8	AnGes, Inc.	Japão	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I/II			
9	Zydus Cadila |Cadila Healthcare Ltd.	Índia	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I/II			
10	Kentucky BioProcessing, Inc.	EUA	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I/II			
11	Arcturus Therapeutics	EUA	Ácido Nucléico (RNA)	Fase I/II			

ID	Desenvolvedor(es) primário(s)	País	Plataforma	Estágio de desenvolvimento	Publicações		COVAX Facility
					Pré-clínica	Clínica	
12	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR)	Rússia	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I/II			
13	AnGes, Inc.	Japão	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I/II			
14	Instituto Finlay de Vacunas	Cuba	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I/II			
15	Serum Institute of India Pvt Ltd	Índia	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)	Fase I/II			
16	CureVac AG	Alemanha	Ácido Nucléico (RNA)	Fase II			✓
17	Research Institute for Biological Safety Problems	Cazaquistão	Vírus Inativado (vacina inativada)	Fase I/II			
18	Sanofi Pasteur	França	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I/II			
19	Merck Sharp & Dohme Corp	EUA	Vacina baseada em vetor viral replicante	Fase I/II			

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

Quadro 4. Vacinas em fase clínica I de desenvolvimento.

ID	Desenvolvedor(es) primário(s)	País	Plataforma	Estágio de desenvolvimento	Publicações		COVAX Facility
					Pré-clínica	Clínica	
1	Imperial College London	Reino Unido	Ácido Nucléico (RNA)	Fase I			
2	Symvivo Corporation	Canadá	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I			
3	Academy of Military Medicine| Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA)	China	Ácido Nucléico (RNA)	Fase I	✓		
4	Medicago Inc.	Canadá	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)	Fase I			
5	Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd	China	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I	✓		✓
6	The University of Queensland	Austrália	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I			✓

ID	Desenvolvedor(es)	País	Plataforma	Estágio de	Publicações		COVAX
7	Vaxine Pty Ltd	Austrália	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I			
8	Medigen Vaccine Biologics Corp.	Taiwan	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I			
9	Institute Pasteur	França	Vacina baseada em vetor viral replicante	Fase I			✓
10	Adimmune Corporation	Taiwan	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I			
11	Reithera Srl.	Itália	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase I			
12	West China Hospital of Sichuan University	China	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I	✓		
13	United Biomedical Inc., Asia|COVAXX	Taiwan	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)	Fase I			
14	Vaxart, Inc.	EUA	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase I	✓		
15	Beijing Wantai Biological Pharmacy	China	Vacina baseada em vetor viral replicante	Fase I			
16	University Hospital Tuebingen	Alemanha	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I			
17	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Alemanha	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase I			
18	ImmunityBio, Inc.	EUA	Vacina baseada em vetor viral não replicante	Fase Ib			
19	Merck Sharp & Dohme Corp	EUA	Vacina baseada em vetor viral replicante	Fase I			
20	Entos Pharmaceuticals	Canadá	Ácido Nucléico (DNA)	Fase I			
21	Beijing Minhai Biotecnology Co.	China	Vírus Inativado (vacina inativada)	Fase I			
22	Chulalongkorn University	Tailândia	Vacina baseada em subunidade proteica	Fase I			

Fonte: Monitoramento vacinas contra Sars-CoV-2 (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

A seguir, é apresentado o conjunto de informações técnicas de cada uma das 51 vacinas que estão na fase clínica de desenvolvimento. Reitera-se que as informações a respeito de quaisquer vacinas, instituições ou empresas neste documento não constitui e não deve ser considerada ou interpretada como qualquer aprovação ou endosso pelo Ministério da Saúde.

As informações que constam nos campos “detalhes dos ensaios clínicos” e “publicações até o momento”, foram descritas conforme apresentadas pelos desenvolvedores e

artigos/manuscritos. No apêndice 1, está disponível o quadro com a padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

<u>Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase III e fase II/III</u>

<table>
<tr><th>1</th><th colspan="4"><u>Universidade de Oxford</u></th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">Universidade de Oxford, AstraZeneca, Vaccines Manufacturing and Innovation Centre, Pall Life Sciences, Cobra Biologics, HalixBV, Advent s.r.l., Merck KGaA, the Serum Institute, Vaccitech, Oxford Biomedica, Jenner Institute, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">Reino Unido</td></tr>
<tr><td>Nome da vacina</td><td colspan="4">AZD 1222/ChAdOx1 n-CoV19</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Vacina baseada em vetor viral não replicante</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase III</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04400838
EudraCT 2020-001228-32
ISRCTN90906759</td><td>Fase II/III</td><td>Reino Unido</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04536051
ISRCTN89951424</td><td>Fase III</td><td>Brasil</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04516746</td><td>Fase III</td><td>Estados Unidos</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>CTRI/2020/08/027170</td><td>Fase III</td><td>Índia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04540393</td><td>Fase III</td><td>Rússia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04324606
ISRCTN15281137
EUCTR2020-001072-15-GB</td><td>Fase I/II</td><td>Reino Unido</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04444674
PACTR202006922165132</td><td>Fase I/II</td><td>África do Sul</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04568031</td><td>Fase I/II</td><td>Japão</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>PACTR202005681895696</td><td>Fase I/II</td><td>Kenya</td><td>1 dose</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">Os estudos fase II/III, registrados sob os códigos NCT04400838, EudraCT 2020-001228-32 e ISRCTN90906759, acrônimo COV002, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema de 1 e 2 doses, e previsão de recrutamento de 12.330 voluntários no Reino Unido, distribuídos em 11 grupos de estudo. Os grupos 1, 7 e 9 são compostos por adultos com idades entre 56-69 anos; os grupos 2, 8 e 10, por adultos com idade de 70 anos ou mais; o grupo 3 por crianças de 5 a 12 anos; e, os grupos 4, 5, 6 e 11, adultos de 18 a 55 anos. O recrutamento do primeiro estudo de fase III (NCT04400838) no Reino Unido iniciou em 28/05/2020.
O estudo de fase III registrado sob o número NCT04516746 refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, em esquema 2 doses, administradas com intervalo de 28 dias. O recrutamento teve início em 17/08/2020 e estima incluir 30.000 participantes nos Estados Unidos.
O estudo de fase II/III (CTRI/2020/08/027170) refere-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina</td></tr>
</table>

	candidata Covishield (vacina ChAdOx1 nCoV-19 fabricada no *Serum Institute of India*), administrada em regime de 2 doses com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis entre 18 e 99 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 24/08/2020 e estima incluir 1.600 participantes na Índia. O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04368728 NCT04540393, refere-se a estudo clínico aberto, prospectivo, não comparativo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses, com intervalo 28 dias, em adultos saudáveis acima de 18 anos. O estudo não iniciou o recrutamento e estima incluir 100 participantes na Rússia. O estudo de fase I/II, cujo registro é NCT04444674, objetiva avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em adultos com idades entre 18 e 65 anos vivendo com e sem HIV na África do Sul. O estudo iniciou o recrutamento em 24/06/2020 e estima incluir 2000 voluntários. Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04324606, ISRCTN15281137 e EUCTR2020-001072-15-GB, acrônimo COV001, tem o objetivo de determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários adultos saudáveis no Reino Unido com idades entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 23/04/2020 e estima incluir 1090 voluntários. O estudo de fase I/II, registrado sob o número NCT04568031, objetiva determinar a segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em esquema de 1 ou 2 doses, em voluntários saudáveis acima de 18 anos no Japão. O estudo iniciou recrutamento em 23/08/2020 e estima incluir 256 participantes. O estudo de fase Ib/II, registrado sob o número PACTR202005681895696, acrônimo COV004, possui delineamento simples-cego, randomizado e controlado para determinar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 dose, em voluntários adultos saudáveis no Kenya com idades entre 18 e 55 anos. O estudo ainda não está recrutando e estima incluir 400 voluntários. <u>No Brasil</u>: Os estudos de fase III estão registrados sob os códigos ISRCTN89951424 e NCT04536051, acrônimo COV003, referem-se a ensaio clínico para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata ChAdOx1 nCoV-19, administrada por via intramuscular em esquema de 1 e 2 doses, distribuídos em 4 grupos, com intervalo da segunda dose de 4 a 12 semanas. Ao todo, espera-se recrutar 10.000 voluntários com idade acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 20/06/2020 e está acontecendo em 05 estados do país: São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul.
Publicações até o momento	Em 13/05/2020 foi disponibilizado em formato de *preprint* o primeiro manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico[55] em modelos animais de camundongos e macacos *rhesus* cujo objetivo foi

	demonstrar que a vacina ChAdOx1 nCoV-19, administrada em dose única, é capaz de gerar uma resposta imunológica e, assim, provocar respostas, humoral (produção de anticorpos) robusta e celular (mediada por células). Em camundongos, a vacina produziu respostas de produção de anticorpos de forma robusta e celulares. Anticorpos neutralizantes específicos de vírus foram detectados em todos os camundongos vacinados, enquanto no grupo controle (sem vacinação) nenhuma neutralização foi detectada. Uma forte resposta do tipo Th1 foi detectada após a vacinação, apoiada por altos níveis de IFN-γ e TNF-α, e baixos níveis de IL-4 e IL-10. Em macacos *rhesus,* a partir da administração de uma única dose da vacina, também foi observada uma resposta imune humoral e celular. Os animais foram vacinados 28 dias antes do desafio com Sars-CoV-2. Os anticorpos específicos da proteína *spike* do Sars-CoV-2 estavam presentes logo após 14 dias da vacina e os títulos de IgG estavam presentes no dia do desafio. Os anticorpos neutralizantes específicos do vírus foram detectados em todos os primatas não humanos antes do desafio, o que não foi observado no grupo controle. Além disso, foram observadas respostas de células T específicas à proteína *spike* de Sars-CoV-2. Em comparação com animais do grupo controle, também foi observada uma redução significativa da carga viral no fluido de lavagem broncoalveolar (lavado de pequenas dimensões pulmonares) e no tecido do trato respiratório de animais vacinados desafiados com Sars-CoV-2. Não foi observada pneumonia em macacos *rhesus* vacinados. Os autores demonstraram que a vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 em dose única é eficaz na prevenção de danos aos pulmões após o desafio de alta dose com Sars-CoV-2. Em 20/06/2020 foi disponibilizado, em formato de *preprint*[56], um manuscrito com resultados de um estudo pré-clínico, complementar ao desenvolvimento da vacina ChAdOx1 nCoV-19 iniciado em abril de 2020. Os resultados deste manuscrito foram publicados posteriormente, em 27/07/2020, em formato de artigo científico no periódico *Nature*[57], cujo objetivo foi comparar a imunogenicidade induzida em camundongos e porcos, após uma ou duas doses dessa vacina. Como resultados, os autores descreveram que a imunização com ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas robustas de células T CD4 + e CD8 + semelhantes a Th1 em porcos e camundongos. Contudo, os resultados dos testes com camundongos sugeriram que o perfil de imunogenicidade chegou na extremidade superior de uma curva de dose-resposta, o que pode ter saturado a resposta imune dos animais e obscurecido a capacidade dos pesquisadores de determinar diferenças entre os regimes de dose única ou dose + reforço, neste modelo animal. Em compensação, nos porcos, os pesquisadores conseguiram demonstrar que as respostas das células T após 42 dias da vacinação são mais altas nos animais que receberam um reforço, quando comparadas com o regime de apenas uma dose. Os autores concluíram que, enquanto uma dose única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 induziu respostas de anticorpos e células T específicas para antígenos, uma imunização de reforço aumentou as respostas de anticorpos, particularmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos neutralizantes de Sars-CoV-2. Em 20/07/2020 foi publicado um artigo[58], no periódico *The Lancet*, com os resultados preliminares do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança,

	reatogenicidade e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19, em comparação com uma vacina conjugada meningocócica (MenACWY) como controle. Os voluntários foram aleatoriamente designados (1:1) para receber ChAdOx1 nCoV-19 ou MenACWY, ambas como injeção intramuscular no músculo deltoide (músculo da articulação do ombro) e em dose única. Dez participantes foram designados para um grupo não randomizado e não cego que recebeu ChAdOx1 nCoV-19 em um esquema de duas doses (intervalo de 28 dias). A segurança foi avaliada após 28 dias da administração. Até maio de 2020, 1077 participantes foram incluídos, sendo n= 543 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e n = 534 no grupo MenACWY e dez inscritos no grupo não-randomizado de ChAdOx1 nCoV-19. A idade média dos participantes foi de 35 anos (IQR 28-44 anos), 536 (49,8%) participantes eram do sexo feminino e 541 (50,2%) do sexo masculino. A maioria dos participantes (979 [90,9%]) era branco. Cinquenta e seis participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 57 participantes do grupo MenACWY receberam paracetamol profilático. Dentre aqueles que não receberam paracetamol profilático, 328 (67%) dos 487 participantes do grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 180 (38%) dos 477 do grupo MenACWY relataram dor após a vacinação, cuja intensidade era de leve a moderada. Com o paracetamol profilático, a dor foi relatada por menos participantes: 28 (50%) no grupo ChAdOx1 nCoV-19 e 18 (32%) no grupo MenACWY, de intensidade leve em ambos. Fadiga e dor de cabeça foram as reações sistêmicas mais comuns. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, a fadiga foi reportada em 340 (70%) dos participantes) sem paracetamol e 40 (71%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 227 (48%) sem paracetamol e 26 (46%) com paracetamol. Dor de cabeça foi reportada no grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 331 (68%) participantes sem paracetamol e 34 (61%) com paracetamol e no grupo MenACWY, por 195 (41%) voluntários sem paracetamol e 21 (37%) com paracetamol. Não houve eventos adversos graves relacionados ao ChAdOx1 nCoV-19. No grupo ChAdOx1 nCoV-19, os anticorpos contra a proteína de Sars-CoV-2 atingiram o pico no dia 28 (n = 127) e permaneceram elevados no dia 56 (n = 43) nos participantes que receberam apenas uma dose; e aumentou no dia 56, nos dez participantes que receberam uma dose de reforço. Para os autores, a ChAdOx1 nCoV-19 mostrou um perfil de segurança aceitável, sendo que o reforço imunológico aumentou as respostas de anticorpos. Esses resultados preliminares apoiam a avaliação dessa vacina em um estudo de fase III que está em andamento. Em 20/10/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*[59] um manuscrito com resultados de um estudo da Universidade de Bristol em colaboração com a Universidade de Oxford, no qual usaram novas técnicas para validar se a vacina segue com precisão as instruções genéticas programadas, garantindo forte resposta imunológica. Foi observado de forma direta e abrangente o repertório proteômico (conjunto de proteínas expressas) e transcriptômico (total de transcrições realizadas na célula) carreado por um adenovírus não replicante. A partir desse estudo foi possível observar se o processo de cópia do antígeno foi realizado de maneira correta e precisa dentro de uma célula hospedeira, o adenovírus. Esse conhecimento proporcionou validar o que ocorre quando a vacina entra na célula humana, bem como a formação com precisão de muitas cópias da

	proteína spike do Sars-CoV-2. Portanto, de forma geral, o repertório transcriptômico e proteômico da vacina ChAdOx1 nCoV-19 se apresentou como o esperado, produzindo forte resposta imunológica.
Outras informações	Em 28/05/2020, a AstraZeneca assume a responsabilidade global pela fabricação, desenvolvimento e distribuição da vacina AZD1222 com um contrato inicial de fornecimento comercial por meio de acordo com a Oxford Biomedica. A Oxford Biomedica e o *Vaccines Manufacturing and Innovation Centre* (VMIC) são membros originais do consórcio da Universidade de Oxford focados na ampliação da capacidade de produção da vacina candidata[60]. Em 13/06/2020, a AstraZeneca informa que a sua capacidade atual de fabricação é de dois bilhões de doses[61]. Em 15/06/2020, a Catalent Biologics anuncia o fornecimento de serviços de enchimento dos frascos e embalagens, para a vacina candidata da AstraZeneca, em suas instalações na Itália[62]. Em 16/06/2020, a Cobra Biologics anuncia acordo com a AstraZeneca para aumentar a capacidade de fabricação em grande escala da vacina AZD1222[63]. Em 26/06/2020, a cientista-chefe da OMS[64] afirma em coletiva de imprensa que, em termos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), a vacina de Oxford é a vacina mais avançada globalmente. Em 27/06/2020, o Ministério da Saúde realiza coletiva de impressa e anuncia[65] as tratativas para acordo de cooperação tecnológica para viabilização do acesso do Brasil à vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca. A AstraZeneca fechou acordo para fornecimento de 300 milhões de vacinas para os Estados Unidos por US$ 1,2 bilhão, e de até 30 milhões de doses para o Reino Unido por 65,5 milhões de libras (US$ 86,5 milhões)[66]. Em julho de 2020, a AstraZeneca assina um contrato de licenciamento com a farmacêutica russa *R-Pharm* para produzir e distribuir doses de sua vacina para os mercados da Comunidade Europeia[67]. Em 06/08/2020, a Argentina e o México firmam acordo para a produção de 250 milhões de doses da vacina para a América Latina. O laboratório argentino *mAbxience*, do grupo *Insud*, fabricará a substância ativa da vacina e o laboratório mexicano *Liomont* concluirá o processo de acabamento e embalagem. O governo argentino encomendou 22 milhões de doses da vacina, com custo estimado entre 3 e 4 dólares por dose - investimento de US$ 66 a 88 milhões[68]. Em 06/08/2020, é firmado um acordo com a empresa chinesa *Shenzhen Kangtai Biological Products* para produção da vacina na Ásia[69]. Em 06/08/2020 o governo brasileiro publica a Medida Provisória nº 994/2020, que abre crédito extraordinário de R$ 1,9 bilhão para o Ministério da Saúde, com objetivo de garantir ações necessárias à produção e disponibilização de possível vacina segura e eficaz na imunização da população brasileira contra a Covid-19, viabilizando recursos para Encomenda Tecnológica (Etec) entre Fiocruz e AstraZeneca[70]. Em 14/08/2020, a Comissão Europeia (CE) fecha acordo com a AstraZeneca para a compra de 300 milhões de doses da vacina, com opção de compra de mais 100 milhões, em nome dos Estados-Membros da União Europeia[71].

	Em 08/09/2020, é assinado no Brasil o contrato de Encomenda Tecnológica entre a Fiocruz/Bio-Manguinhos e AstraZeneca, por meio do qual Bio-Manguinhos terá acesso a 100,4 milhões de doses do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) para o processamento final e controle de qualidade da vacina, além da transferência total da tecnologia para Fiocruz[72,73]. Em 06/09/2020, é anunciado acordo com a empresa *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL) para a produção de, aproximadamente, 30 milhões de doses da vacina, para a Austrália a partir do início de 2021[74]. Em 29/09/2020, o *Serum Institute of India* (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de vacinas Covid-19 para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX *Facility*. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando ambas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS[75]. A agência regulatória da Europa (EMA) divulga em 01/10/2020 que iniciou o processo de revisão contínua da vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca[76]. Nessa mesma data, a ANVISA informa que recebeu a primeira submissão contínua desta vacina para registro no Brasil[77]. Participação em iniciativas globais de fomento e acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility* e também é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*" (OWS).

2	**Sinovac**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Sinovac Biotech Ltd., Dynavax Technologies, Instituto Butantan			
País	China			
Nome da vacina	CoronaVac/PiCoVacc			
Plataforma tecnológica	Vírus inativado (vacina inativada)			
Fase de desenvolvimento	Fase III			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04456595	Fase III	Brasil	2 doses
	NCT04508075 INA-WXFM0YX	Fase III	Indonésia	2 doses
	NCT04582344	Fase III	Turquia	2 doses
	NCT04551547	Fase I/II	China	2 doses
	NCT04352608	Fase I/II	China	2 doses
	NCT04383574	Fase I/II	China	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	Os ensaios clínicos de fase III, registrados sob os códigos NCT04508075 e INA-WXFM0YX, caracterizam-se como duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 10/08/2020 e prevê a participação de 1.620 voluntários na Indonésia. O estudo de fase III, registrado sob número NCT04582344, refere-se a			

	ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (14 dias de intervalo entre as doses), em adultos com 18 a 59 anos de idade. O recrutamento iniciou em 14/09/2020 e estima incluir 13.000 voluntários na Turquia. Os estudos de fase I/II, registrados sob os códigos NCT04551547, NCT04352608 e NCT04383574, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar segurança e imunogenicidade da vacina experimental inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (28 dias de intervalo entre as doses). As populações dos estudos são crianças com idade de 3 a 17 anos (NCT04551547), adultos de 18 a 59 anos de idade (NCT04352608) e maiores de 60 anos (NCT04383574). Os recrutamentos iniciaram em 28/09/2020, 16/04/2020 e 22/05/2020, e estimam recrutar 552, 744 e 422 voluntários na China, respectivamente. <u>No Brasil:</u> O estudo de fase III, registrado sob o código NCT04456595, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina Covid-19 (inativada) adsorvida, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 14), em profissionais de saúde e adultos maiores de 18 anos de idade. O recrutamento teve data de início em 21/07/2020 e prevê a participação de 13.060 voluntários. O estudo é coordenado pelo Instituto Butantan, sendo realizado em 16 centros de pesquisas de oito Unidades da Federação: São Paulo, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. <u>Outras informações:</u> Em 09/09/2020, a Sinovac, a partir de comunicado de *press release*, divulga que os resultados preliminares dos ensaios clínicos de fase I/II, que incluíram 421 voluntários saudáveis com 60-89 anos na China, apresentam que 98% deles desenvolveram anticorpos contra o vírus após a imunização, nenhum evento adverso foi reportado e a vacina mostrou tolerada nas doses baixa, média e alta[78]. Em 19/10/2020, o Instituto Butantan, informa em *press release* que os primeiros resultados dos estudos clínicos com voluntários com 18-59 anos no Brasil mostram que 35% dos participantes tiveram reações adversas leves após a aplicação e que não houve registro de eventos adversos graves[79].
Publicações até o momento	Em 19/04/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*[80] um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos achados demonstraram que a imunização com duas doses diferentes (3 µg ou 6 µg por dose) forneceu proteção parcial ou completa em macacos contra o desafio com Sars-CoV-2, respectivamente, sem qualquer aumento da infecção dependente de anticorpos. A avaliação sistemática de PiCoVacc por meio do monitoramento de sinais clínicos, índice hematológico, bioquímico e análise histopatológica em macacos sugere que ela seja segura. Os resultados deste manuscrito foram publicados em 03/07/2020 em formato de artigo científico no periódico *Science*[81]. Em 10/08/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*[82] um

	manuscrito com resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os autores avaliaram a dose ideal, imunogenicidade e segurança da vacina de Sars-CoV-2 inativada, denominada CoronaVac (inicialmente designada por PiCoVacc). Um total de 600 adultos saudáveis com idades entre 18-59 anos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos em uma proporção de 2:2:1 para receber duas injeções da vacina experimental em dois níveis de dose com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses. CoronaVac foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos os 600 indivíduos eram soronegativos e as taxas de soroconversão aumentaram mais de 90% durante as fases posteriores do ensaio. Para indivíduos no esquema de 14 dias, o título de anticorpo médio geométrico aumentou para 34,5 (IC95%, 28,5-41,8) e 27,6 (IC95%, 22,7-33,5) no grupo de 6 µg e 3 µg, respectivamente, e permaneceu estável após 28 dias da segunda injeção. Os títulos de anticorpos neutralizantes para indivíduos no esquema de 28 dias aumentaram significativamente 28 dias após a segunda injeção, quando comparados aos dos indivíduos no esquema de 14 dias, dentro de cada grupo de dosagem. Tendências quase semelhantes às observadas para o anticorpo neutralizante foram identificadas durante a avaliação do nível de IgG. Além disso, os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram significativamente com o aumento da idade dos pacientes. Indivíduos mais jovens tendem a ter um nível mais alto de títulos de anticorpos neutralizantes. Os autores concluem que a segurança e a imunogenicidade da CoronaVac foram demonstradas neste ensaio clínico de fase II, o que apoia a condução do estudo de fase III.
Outras informações	Em 11/06/2020, o Governo do Estado de São Paulo anuncia a parceria com a Sinovac, com a finalidade de desenvolvimento tecnológico e realização de estudo clínico de fase III no Brasil. Cerca de 9.000 voluntários no Brasil devem participar do estudo. De acordo com o anúncio do Instituto Butantan[83], caso haja resultados positivos, há a expectativa da vacina estar disponível no primeiro semestre de 2021. Em 21/08/2020, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a iniciativa do Itaú Unibanco 'Todos pela Saúde', firmam parceria com o Instituto Butantan por meio da qual destinarão R$ 82,5 milhões ao desenvolvimento dos ensaios clínicos de fase III da vacina Coronavac, e para a adequação de uma fábrica de produção da vacina e de processamento final de imunobiológicos[84]. Em 09/09/2020, o diretor do Instituto Butantan informa que a previsão é ter 46 milhões de doses disponíveis para oferecer ao Ministério da Saúde em dezembro de 2020[85]. Em 30/09/2020, o Instituto Butantan e a Sinovac *Life Science* assinam contrato que prevê o fornecimento de 60 milhões de doses da vacina Coronavac. A previsão é que 46 milhões sejam disponibilizadas até dezembro de 2020 e outras 14 milhões até fevereiro de 2021. Desse montante, 6 milhões virão prontas da China e o restante das doses terá o processamento finalizado no Butantan. O documento contempla ainda a transferência de tecnologia da vacina, que deverá ser produzida integralmente no Instituto Butantan a partir de 2021[86].

<table>
<tr><th>3</th><th colspan="4"><u>Moderna</u></th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">Moderna, Inc., National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Lonza Group, Catalent Inc., Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">Estados Unidos</td></tr>
<tr><td>Nome da vacina</td><td colspan="4">mRNA-1273</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Ácido Nucléico (RNA)</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase III</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04470427</td><td>Fase III</td><td>Estados Unidos</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04405076</td><td>Fase IIa</td><td>Estados Unidos</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04283461</td><td>Fase I</td><td>Estados Unidos</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">O estudo fase III, registrado sob o código NCT04470427, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 27/07/2020 e estima incluir 30.000 voluntários nos Estados Unidos.
O estudo fase IIa, registrado sob o código NCT04405076, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com determinação de dose para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 29/05/2020 e estima incluir 600 voluntários nos Estados Unidos.
O estudo fase I, registrado sob o código NCT04283461, caracteriza-se por ser ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina de mRNA, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 28), na população saudável com idade acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/03/2020 e estima incluir 120 voluntários nos Estados Unidos.
<u>Outras informações</u>:
Em 18/09/2020, disponibiliza o protocolo do estudo de fase III para acesso público por meio da página da empresa na internet [87].</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td colspan="4">Em 11/06/2020 foi disponibilizado em formato preprint[88] um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico. Neste estudo, a candidata à vacina foi capaz de induzir respostas potentes de anticorpos neutralizantes e de células T CD8+, bem como protegeu contra a infecção por Sars-CoV-2 nos pulmões e no nariz de ratos sem evidência de imunopatologia.
Em 14/07/2020, os resultados preliminares de fase I foram publicados[89] no periódico The New England Journal of Medicine. Neste estudo houve escalonamento de doses para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina mRNA-1273. Foram incluídos 45 adultos saudáveis com idade entre 18 e 55 anos. A vacina foi administrada no músculo deltoide nos dias 1 e 29 em três esquemas de doses (25 µg, 100 µg ou 250 µg) com 15 participantes. As visitas de acompanhamento foram agendadas para 7 e 14 dias após cada vacinação; e nos dias 57, 119, 209 e 394. Após a primeira vacinação, os</td></tr>
</table>

	eventos adversos sistêmicos, todos de gravidade leve ou moderada, foram relatados por 33% no grupo de 25 µg, 67% no grupo de 100 µg e 53% no de 250 µg. Os eventos adversos sistêmicos foram mais comuns após a segunda vacinação e ocorreram em 54% no grupo de 25 µg, em todos os participantes no 100 µg e de 250 µg. Neste último grupo, 3 participantes (21%) relataram um ou mais eventos graves. Os eventos adversos locais foram quase todos leves ou moderados. Nas duas doses, os eventos adversos sistêmicos e locais foram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Após a primeira vacinação, as respostas de anticorpos foram mais altas nos grupos com doses mais altas. Após a segunda vacinação, os títulos aumentaram, mensurados no dia 57. A soroconversão foi rápida para a ligação de anticorpos, ocorrendo dentro de duas semanas após a primeira vacinação, mas a atividade neutralizadora de pseudovírus foi baixa antes da segunda vacinação, o que apoia a necessidade de um esquema vacinal de duas doses. Dos três tipos de doses avaliadas, a dose de 100 µg provocou altas respostas de neutralização e respostas de células T CD4+ na produção de Th1, juntamente com um perfil de reatogenicidade mais favorável do que o da dose mais alta. Para os autores, os achados de segurança e imunogenicidade apoiam o avanço da vacina mRNA-1273 para ensaios clínicos em estágio posterior. Em 28/07/2020, os resultados do ensaio pré-clínico em modelo animal de primatas não humanos foram publicados no periódico *The New England Journal of Medicine* (NEJM) [90]. O objetivo foi avaliar o efeito da vacina candidata mRNA-1273 quanto à replicação viral do Sars-CoV-2 em primatas não humanos. Vinte e quatro macacos rhesus foram divididos em três grupos: vacina 10ug; 100ug e placebo. Todos os animais foram vacinados por via intramuscular na semana 0 e na semana 4. Após as duas vacinas, os animais apresentaram aumento (dose dependente) da ligação de IgG à proteína S-2P do vírus. Da mesma forma, houve um aumento dependente da dose na atividade neutralizante, em que os animais vacinados com 10 µg apresentaram uma concentração de diluição inibidora de 63 em 4 semanas após a primeira vacina e aumentou para 103 em 4 semanas após a segunda vacinação. Nos animais que receberam a dose de 100 µg, os valores de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos foram de 305 com 4 semanas após a primeira dose e 1862 após a segunda vacinação. Para avaliar a eficácia protetora da mRNA-1273, todos os animais foram desafiados pela via intratraqueal e intranasal com doses infecciosas de Sars-CoV-2 administradas 4 semanas após a segunda vacinação. Dois dias após o desafio, apenas 1/8 animal em cada grupo de dose possuía RNA subgenômico detectável, em comparação com 8/8 animais no grupo controle. No dia 2, nenhum dos 8 animais no grupo de doses de 100 µg possuía RNA subgenômico detectável em amostras de *swab* nasal, em comparação com 5/8 animais no grupo de dose de 10 µg e 6/8 animais no grupo controle. Os resultados apresentados fornecem dados sobre a imunogenicidade da vacina mRNA-1273 e a proteção das vias aéreas superiores e inferiores em primatas não humanos. Em 29/09/2020, os dados preliminares de segurança e de imunogenicidade da vacina mRNA-1273 foram publicados no periódico

	The New England Journal of Medicine[91]. Trata-se de um ensaio clínico de fase I, aberto, com escalonamento de dose. Este ensaio clínico foi realizado, inicialmente, com participantes com idades entre 18 e 55 anos e foram avaliadas doses de 25 µg, 100 µg e 250 µg da vacina mRNA-1273. Posteriormente, o estudo foi expandido para permitir a inclusão de 40 novos participantes com 56 anos de idade ou mais. Em seguida, estes idosos foram estratificados em 2 grupos, de acordo com a idade (56 a 70 anos, ou ≥ 71 anos), e designados sequencialmente para receber duas doses de 25 µg ou de 100 µg de vacina, administrada com 28 dias de intervalo. Como resultados, os autores informaram que os eventos adversos observados foram predominantemente leves ou moderados em relação à gravidade, e mais frequentemente incluíram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Esses eventos adversos foram dependentes da dose e mais comuns após a segunda imunização. Em relação à imunogenicidade, foi informado que as respostas de ligação do anticorpo aumentaram rapidamente após a primeira imunização. No dia 57, entre os participantes que receberam a dose de 25 µg, o título médio geométrico do anti-S-2P foi de 323.945 entre aqueles com idades entre 56 e 70 anos, e de 1.128.391 entre aqueles com 71 anos de idade ou mais; entre os participantes que receberam a dose de 100 µg, o GMT nos dois subgrupos de idade foi de 1.183.066 e 3.638.522, respectivamente. Após a segunda imunização, a atividade neutralizante do soro foi detectada em todos os participantes por vários métodos analíticos. As respostas dos anticorpos de ligação e neutralização pareceram ser semelhantes às previamente relatadas entre os receptores da vacina entre as idades de 18 e 55 anos, e estavam acima da mediana de um painel de controles, de soro de pacientes convalescentes. A vacina desencadeou uma forte resposta de citocinas, envolvendo células T CD4+ do tipo Th1. Como conclusão, os autores informaram que, neste pequeno estudo envolvendo adultos mais idosos, os eventos adversos associados à vacina mRNA-1273 foram principalmente leves ou moderados. A dose de 100 µg induziu títulos de anticorpos neutralizantes e de ligação mais altos do que a dose de 25 µg, o que apoia o uso da dose de 100 µg da vacina em um ensaio clínico de fase III.
Outras informações	Em 01/05/2020, a empresa anuncia que está ampliando a sua capacidade e a colaboração estratégica com a multinacional suíça Lonza, com o objetivo de fabricar até 1 bilhão de doses[92]. Em 25/06/2020[93], a empresa fecha acordo com a *Catalent* para uma colaboração no envase do produto. Como parte do acordo, a *Catalent* fornecerá capacidade de preenchimento e embalagem de frascos, além de recursos humanos para viabilizar operações de fabricação sem interrupções (24 horas por dia nos sete dias da semana), visando apoiar a produção de 100 milhões de doses iniciais destinadas a abastecer o mercado americano a partir do terceiro trimestre de 2020. A empresa negocia com a Comissão Europeia o fornecimento de até 160 milhões de doses da vacina[94]. Em 13/10/2020, a empresa anuncia o início do processo de submissão contínua de documentos para avaliação da agência regulatória canadense para a para vacina mRNA-127[95]. Em 14/10/2020, a empresa recebe confirmação de elegibilidade para apresentação de pedido de registro à Agência Europeia de

<table>
<tr><td></td><td>Medicamentos (EMA) para sua vacina[96].
<u>Participação em iniciativas globais de fomento e acesso:</u>
Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX Facility e também é uma das vacinas contempladas pelo “Operation Warp Speed” (OWS).</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>4</th><th colspan="4"><u>Sinopharm | Wuhan</u></th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC)| Sinopharm Group Co. Ltd., Wuhan Institute of Biological Products, Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">China</td></tr>
<tr><td>Nome da vacina</td><td colspan="4">Informação não encontrada</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Vírus inativado (vacina inativada)</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase III</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04510207
ChiCTR2000034780</td><td>Fase III</td><td>Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>ChiCTR2000039000</td><td>Fase III</td><td>Marrocos</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>ChiCTR2000031809
ChiCTR2000032459</td><td>Fase I/II</td><td>China</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio ocorre nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia, e testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. O estudo teve início em 16/07/2020 e pretende recrutar 45.000 voluntários.
O estudo fase III, registrado sob o código ChiCTR2000039000, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 02/09/2020 e estima incluir 600 voluntários no Marrocos.
O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. Os recrutamentos iniciaram em 11/04/2020 e 28/04/2020 e, ao todo, estima-se incluir 2104 voluntários na China.</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td colspan="4">Em 13/08/2020 foi publicado um artigo[97], no periódico Journal of the American Medical Association (JAMA), com resultados preliminares dos estudos clínicos de fase I e de fase II, realizados na China, duplo cego, randomizados e controlados por placebo cujo objetivo foi</td></tr>
</table>

	avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina experimental de vírus inteiro inativado em três doses. No ensaio de fase I, 96 participantes foram atribuídos a 1 dos 3 grupos de dose (2,5, 5 e 10 µg/dose) e um grupo de hidróxido de alumínio (alúmen) como placebo (n = 24 em cada grupo), e recebeu 3 injeções intramusculares nos dias 0, 28 e 56. No ensaio de fase II, 224 adultos foram randomizados para receber 5 µg/dose em 2 grupos (injeções nos dias 0 e 14 [n = 84], e dose única de alúmen [n = 28] e duas doses (dias 0 e 21) [n = 84]). Dos 320 pacientes das fases I e II, que foram randomizados (idade média, 42,8 anos; 200 mulheres [62,5%]), todos completaram o ensaio até 28 dias após a vacinação de todo o curso. No ensaio de fase I, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes nos grupos alúmen, dose baixa, dose média e dose alta, respectivamente. No ensaio de fase II, as reações adversas de 7 dias ocorreram em 5 (6,0%) e 4 (14,3%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 14 para vacina e alúmen, e 16 (19,0%) e 5 (17,9%) pacientes que receberam injeções nos dias 0 e 21 para vacina e alúmen, respectivamente. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, seguida de febre (leve e autolimitada). Não foram observadas reações adversas graves. No ensaio de fase I, os títulos de anticorpos neutralizantes nos grupos de baixa, média e alta dose no dia 14 após 3 injeções foram 316 (95% CI, 218-457), 206 (95% CI, 123-343) e 297 (95% CI, 208-424), respectivamente. No ensaio de fase II, foram 121 (95% CI, 95-154) e 247 (95% CI, 176-345) no dia 14, após 2 injeções em participantes que receberam vacina nos dias 0 e 14 e nos dias 0 e 21, respectivamente. Não houve respostas de anticorpos detectáveis em todos os grupos controle (alúmen). Assim, os pacientes tiveram uma baixa taxa de reações adversas e demonstraram imunogenicidade até o período avaliado, porém, ressalta-se que o estudo ainda está em andamento. A eficácia e a avaliação de eventos adversos de longo prazo exigirão estudos de fase III.
Outras informações	Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para conduzir a fase III dos estudos no Estado, bem como, para viabilizar a produção da vacina para distribuição no Brasil e em outros países da América Latina[98].

5	**Sinopharm | Beijing**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (CNPGC)| Sinopharm Group Co. Ltd., Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products co., LTD.			
País	China			
Nome da vacina	BBIBP-CorV			
Plataforma tecnológica	Vírus inativado (vacina inativada)			
Fase de desenvolvimento	Fase III			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04510207 ChiCTR2000034780	Fase III	Emirados Árabes, Egito,	2 doses

			Bahrein e Jordânia	
	NCT04560881	Fase III	Argentina	2 doses
	ChiCTR2000032459 ChiCTR2000031809	Fase I/II	China	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase III, registrado sob os códigos NCT04510207 e ChiCTR2000034780, caracteriza-se por ser multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo paralelo, para avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada em população saudável com 18 anos ou mais. Esse ensaio testará duas vacinas, uma produzida por Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (vacina BBIBP-CorV), e outra (ainda sem nome) produzida pelo Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm. Ambas as vacinas têm esquema de administração de 2 doses. A partir do início do estudo, em 16/07/2020, serão recrutados 45.000 voluntários nos Emirados Árabes, Egito, Bahrein e Jordânia. O estudo fase III, registrado sob o código NCT04560881, caracteriza-se por ser ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina inativada, administrada por via intramuscular em esquema de 2 doses (dia 0 e 21), na população saudável com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 16/09/2020 e estima incluir 3.000 voluntários na Argentina. O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos ChiCTR2000031809 e ChiCTR2000032459, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetiva avaliar segurança e imunogenicidade da vacina Sars-CoV-2 inativada, administrada em esquema de 2 doses, na população saudável da China com mais de 3 anos de idade. Os recrutamentos de cerca de 2.104 voluntários na China iniciaram em 11/04/2020 e 28/04/2020.			
Publicações até o momento	Em 06/06/2020, os resultados do estudo pré-clínico foram publicados no periódico *Cell*[99]. As imunizações de duas doses usando 2 µg / dose de BBIBP-CorV forneceram proteção eficiente contra o desafio intratraqueal de Sars-CoV-2 em macacos *rhesus*, sem aumento detectável da infecção dependente de anticorpos. Em 13/08/2020, foi publicado um artigo, no periódico *The Lancet*[100], com resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fase I/II, realizado na cidade de Shangqiu Liangyuan, província de Henan/China, para avaliar a segurança e a tolerabilidade de uma vacina de vírus inativado, BBIBP-CorV. Na fase I, pessoas saudáveis, com idade entre 18-80 anos, que eram negativas para anticorpos IgM/IgG específicos contra Sars-CoV-2 no momento da triagem, foram alocadas em dois grupos de idade (18-59 anos e ≥60 anos) e aleatoriamente designados para receber vacina ou placebo em um esquema de duas doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg nos dias 0 e 28. Assim, 192 participantes foram recrutados (idade média 53,7 anos [DP 15,6]), com 24 participantes por grupo ou placebo. Foi relatada pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias de inoculação em 42 (29%) dos 144 participantes que receberam a vacina e a reação adversa sistêmica mais comum foi febre. Todas as reações adversas foram de gravidade leve ou moderada e nenhum evento adverso sério foi relatado dentro de 28 dias após a vacinação. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes foram maiores no dia 42 no grupo de 18–59 anos e no grupo com 60 anos ou mais em comparação com o grupo de placebo, em todas as			

	doses avaliadas. Na fase II, adultos saudáveis (com idade entre 18-59 anos) foram designados para receber vacina (n=84 participantes por grupo) ou placebo (n= 112) em um esquema de dose única de 8 µg no dia 0 ou em um esquema de duas doses de 4 µg nos dias 0 e 14, 0 e 21, ou 0 e 28. Pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias foi relatada em 76 (23%) de 336 participantes que receberam a vacina. Um participante do grupo placebo e um do grupo 4 µg nos dias 0 e 21 relataram febre grau 3, que se resolveu sem medicação. Todas as outras reações adversas foram de gravidade leve ou moderada, sendo a reação adversa mais comum a febre. Os títulos de anticorpos neutralizantes desencadeados pela vacina, avaliados no dia 28, foram significativamente maiores no grupo de 4 µg (nos esquemas 0 e 21 e 0 e 28 dias) que no grupo de dose única com 8 µg, no grupo de 4 µg vacinados nos dias 0 e 14 e no grupo placebo. Assim, os autores concluem que a vacina inativada BBIBP-CorV é segura e bem tolerada em todas as doses testadas em dois grupos de idade. As respostas humorais contra Sars-CoV-2 foram induzidas em todos que receberam a vacina, sendo que a produção de anticorpos neutralizantes foi maior na dose de 4 µg nos esquemas de duas doses (0 e 21 dias e 0 e 28 dias).
Outras informações	Em 01/07/2020, o *China National Pharmaceutical Group Co. Ltd*. (CNPGC), anuncia a conclusão da construção de uma nova planta para vacinas contra o coronavírus que irá dobrar a sua capacidade de produção para mais de 200 milhões de doses por ano. Sua fábrica recém-construída em Wuhan, tem capacidade anual de mais de 100 milhões de doses, e agora, se soma à instalação finalizada que está baseada na cidade de Pequim [101]. Em 28/07/2020, o Governo do Estado do Paraná assina um acordo de cooperação técnica e científica com a estatal chinesa Sinopharm para conduzir a fase III dos estudos no Estado, bem como, para viabilizar a produção da vacina para distribuição no Brasil e em outros países da América Latina[98]. Em 14/09/2020, os Emirados Árabes Unidos autorizam o uso emergencial da vacina da Sinopharm em profissionais de saúde[102].

6	**Pfizer Inc.| BioNTech SE**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Pfizer Inc., BioNTech SE, Fosun Pharma			
País	EUA/Alemanha			
Nome da vacina	BNT162			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (RNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase II/III			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04368728	Fase II/III	EUA, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia	2 doses
	NCT04537949 EudraCT 2020-003267-26	Fase I/II	Alemanha	2 doses

	NCT04380701 EudraCT 2020-001038-36	Fase I/II	Alemanha	2 doses
	NCT04523571 ChiCTR2000034825	Fase I	China	1 ou 2 doses
	NCT04588480	Fase I	Japão	1 ou 2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase II/III (NCT04368728) caracteriza-se por ser um a ensaio clínico placebo controlado, randomizado, com determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da vacina de BNT162b1 e BNT162b2 em voluntários saudáveis, com idade acima de 12 anos, em esquema de 2 doses (dia 0 e 21). O estudo começou em 29/04/2020 e tem previsão de recrutar, aproximadamente, 44 mil voluntários em mais de 130 centros nos Estados Unidos, Argentina, Alemanha, África do Sul, Brasil e Turquia. No Brasil, o estudo iniciou em 05/08/2020 e estima-se recrutar 3.100 voluntários em dois centros de pesquisa: em São Paulo - SP, no Centro Paulista de Investigação Clínica - CEPIC, e em Salvador - BA, no Centro de Pesquisa Clínica das Obras Sociais Irmã Dulce. O estudo de fase I/II (NCT04380701 e NCT04537949), caracteriza-se por ser ensaio clínico de escalonamento de dose, para investigar a segurança e a imunogenicidade de variações da vacina BNT162 e BNT163, via intramuscular, em 456 e 120 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 85 anos, respectivamente. O recrutamento iniciou em 09/09/2020 e continua em andamento. O estudo de fase I (NCT04523571) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, com 144 chineses saudáveis e idade entre 18 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina de candidata BNT162b1, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento iniciou em 28/07/2020 e continua em andamento. Outro estudo de fase I (NCT04588480) caracterizado por ser um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cego para observadores, com 160 japoneses saudáveis e idade entre 20 e 85 anos. Pretende-se avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata BNT162, administrada por via intramuscular, com duas doses, separadas por 21 dias ou dose única. O recrutamento previsto para iniciar em 21/10/2020 ainda não foi iniciado. Outras informações: Em 15/09/2020 a empresa informa que solicitou uma emenda ao protocolo de fase III para o *Food and Drug Administration* (FDA), e com objetivo incluir o recrutamento de novas populações (adolescentes, indivíduos portadores de HIV, hepatite C ou hepatite B), bem como de fornecer dados adicionais de segurança e eficácia[103].			
Publicações até o momento	Em 01/07/2020, foram divulgados, no formato de *preprint*[104], resultados preliminares do estudo de fase I/II, com escalonamento de dose, multicêntrico, não randomizado, de uma vacina com mRNA de BNT162b1, nos Estados Unidos. Adultos saudáveis, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, foram selecionados e alocados em um dos três grupos, de doses crescentes (10 µg, 30 µg ou 100 µg) para receber um total de duas doses da vacina, por via intramuscular, com intervalo de 21 dias entre elas. Cada grupo foi constituído por 15			

	participantes, 12 em uso ativo da vacina e 3 em uso do placebo. O desfecho primário foram eventos adversos leves nos 7 dias após a aplicação de cada dose. O desfecho secundário foi a avaliação da produção de anticorpos neutralizantes (IgG de ligação a RBD). Os eventos sistêmicos mais comuns relatados nos 7 dias após cada vacinação em ambos os grupos, placebo e vacina, foram fadiga e dor de cabeça de leve a moderada, além de dor no local da aplicação. Fadiga, dor de cabeça, calafrios, dores musculares e dores nas articulações foram mais comuns no grupo ativo em comparação ao placebo. Os eventos sistêmicos aumentaram com aumento de dose e foram relatados em um número maior de indivíduos após a segunda dose (grupos de 10 µg e 30 µg), sendo a febre relatada por 8,3% (1/12) dos participantes dos grupos de 10 µg e 30 µg e por 50,0% (6/12) daqueles do grupo de 100 µg. Em função dos efeitos sistêmicos, os participantes do grupo 100 µg não receberam uma segunda dose. Após a segunda dose, 8,3% (1/12) dos participantes do grupo de 10 µg e 75,0% (9/12) dos participantes do grupo de 30 µg relataram febre, que se resolveu dentro de 1 dia. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos atingiu o pico no dia 2 após a vacinação e foram resolvidos no dia 7. Quanto à imunogenicidade, as concentrações de anticorpos de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de Sars-CoV-2 foram avaliados no início, no dia 7 e em 21 dias após a primeira dose e 7 (dia 28) e 14 dias (dia 35) após a segunda dose de BNT162b1. Após 21 dias da primeira dose (para todas as três concentrações), foram observadas concentrações de IgG (534 - 1778 U/mL) que são compatíveis ao observado em pacientes após 14 dias da infecção com Sars-CoV-2. Sete dias após a segunda dose (nos grupos de 10 e 30 µg), as concentrações de IgG de ligação a RBD aumentaram para 4813 - 27872 U/mL. Observa-se que as concentrações se mantiveram altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes continuam sendo monitoradas. Em 20/07/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*[105], um manuscrito com resultados preliminares de um segundo estudo, complementar ao estudo divulgado em 01/07/2020, realizado em um centro na Alemanha. Trata-se de fase I/II com a BNT162b1, não randomizado, aberto, em adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, cujos autores descrevem respostas de anticorpos e células T. Foram vacinados 60 participantes de ambos os sexos com a BNT162b1. Doze participantes por grupo de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e foram desafiados no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose principal de 60 µg apenas no dia 1. As concentrações de IgG de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de Sars-CoV-2 foram avaliados no dia zero, 7 e 21 dias após a dose inicial de BNT162b1 (dias 8 e 22) e 7 e 21 dias após a dose de reforço (dias 29 e 43), exceto para a coorte de 60 µg, que recebeu apenas uma dose inicial. Os autores reportam que duas doses de 1 a 50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de soro humano convalescente (HCS) da Covid-19. No dia 43, as concentrações de

	anticorpos neutralizantes do soro de Sars-CoV-2 foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) aos de HCS. Além disso, houve produção robusta de IFNγ a partir de células T CD4+ e CD8+, indicando uma resposta imunológica favorável, com propriedades antivirais e de imunidade. Assim, os autores concluem que o estudo confirma a dependência da dose de IgG de ligação à RBD e respostas de neutralização; e reproduz achados anteriores doses de 10 e 30 µg de BNT162b1 no estudo americano. Além disso, a produção de anticorpo específico para RBD, as células T e as respostas favoráveis às citocinas induzidas pela vacina de mRNA do BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteção contra a Covid-19. Em 12/08/2020, foram publicados resultados preliminares do estudo clínico de fase I/II no periódico *Nature*[106]. Tais informações já haviam sido descritas em 01/07/2020, quando foram apresentados os dados deste estudo no manuscrito disponibilizado em formato de *preprint.* Reitera-se sobre os principais achados deste estudo: 1) a segunda vacinação com 100 µg não foi administrada devido ao aumento da reatogenicidade e à falta de aumento significativo da imunogenicidade após uma dose única em comparação com a dose de 30 µg; 2) sete dias após a segunda dose (10 e 30 µg) os GMCs de IgG de ligação à RBD aumentaram para 4.813 - 27.872 U/mL; 3) apesar de observarem que as concentrações se mantinham altas até o último ponto medido (35 dias), a cinética e a durabilidade dos títulos neutralizantes ainda estão sendo monitoradas. Os títulos neutralizantes alcançaram 1,9 a 4,6 vezes maiores que os títulos apresentados em um painel de soros de pacientes convalescentes da Covid-19 de pelo menos 14 dias após um PCR de Sars-CoV-2 positivo. Os autores concluem que os dados obtidos até o momento dão suporte para desenvolvimento clínico acelerado, incluindo testes de eficácia e fabricação a risco para maximizar a oportunidade para a produção rápida de uma vacina contra o Sars-CoV-2. Estes resultados apoiam uma avaliação mais aprofundada deste candidato a vacina de mRNA. Em 28/08/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*[107] um manuscrito, realizado nos Estados Unidos, com dados adicionais sobre a segurança e a imunogenicidade da fase I com as vacinas BNT162b1 e BNT162b2, os quais subsidiaram a seleção da vacina candidata para uma avaliação de segurança e eficácia de fase II/III. Neste estudo, de escalonamento de dose, controlado por placebo e cego para o observador, adultos saudáveis com idade entre 18 a 55 e idade entre 65 a 85 anos foram alocados de forma aleatória em grupos de 10 µg, 20 µg ou 30 µg. No intervalo de 21 dias, os participantes receberam duas doses de placebo ou de uma das duas candidatas à vacina BNT162b1 e BNT162b2 (BNT162b1, codifica um domínio ligado ao receptor de Sars-CoV-2 e a BNT162b2 codifica uma membrana de pré-fusão ancorada à proteína *spike* do Sars-CoV-2). Os participantes foram separados em grupos que diferiram por vacina, idade do participante e dose da vacina, totalizando 13 grupos experimentais. Cada um dos grupos continha 15 participantes, dos quais 12 receberam vacina e 3 receberam placebo. As vacinas foram administradas nas doses 10 µg, 20 µg ou 30 µg. Um grupo de participantes de 18 a 55 anos recebeu 1

	dose de 100 µg de BNT162b1 ou placebo. No geral, os participantes eram predominantemente brancos (67% - 100%) e não hispânicos / não latinos (92% - 100%). Nos grupos de participantes mais velhos, a maioria era composto por mulheres. A idade média dos participantes mais jovens era de 35-37 anos e dos participantes mais velhos era de 68-69 anos. Em adultos mais jovens e mais velhos, as duas vacinas desencadearam respostas sorológicas dose-dependente de forma similar. Os resultados alcançados com as duas vacinas são comparáveis ou superiores a um painel de soros convalescentes de pacientes com Sars-CoV-2. No geral, a BNT162b2 foi associada a uma menor reatividade sistêmica, principalmente em idosos. Segundo os autores, esses resultados apoiam a seleção da vacina candidata BNT162b2 para a avaliação de segurança e eficácia em larga escala nas fases II/III, atualmente em andamento. Em 30/09/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature*[108] com resultados complementares aos resultados dos estudos publicados anteriormente sobre os dados de segurança, tolerabilidade e resposta de anticorpos de um ensaio fase I/II, cego para o observador e controlado por placebo realizado na Alemanha. A vacina contém BNT162b1, um mensageiro modificado com nucleosídeo formulado por nanopartícula de lipídeo (LNP) RNA (mRNA), que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike 1 do Sars-CoV-2. Este segundo ensaio de fase I/II, aberto, não randomizado, foi conduzido em adultos saudáveis, de 18 a 55 anos de idade. Duas doses de 1-50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas quanto à produção de células T $CD4^{+}$ e $CD8^{+}$ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de amostra de soro de convalescença humana da Covid-19 (HCS). Os títulos médios de neutralização do soro no dia 43 da imunização foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) daqueles observados no painel HCS. Os soros neutralizaram amplamente os pseudovírus com diversas variantes da proteína *spik*e do Sars-CoV-2. A maioria dos participantes tinha resposta imune de T *helper* tipo 1 (Th1) induzida com expansão de células T CD8+ e CD4+ específicas de RBD. O interferon (IFN) γ foi produzido por uma alta fração de células T CD8+ e CD4+ específicas de RBD. Os autores concluíram que a produção de anticorpo específico para RBD, a presença de células T e a produção de citocinas induzidas pela vacina de mRNA BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteger contra Covid-19. Em 14/10/2020, foi publicado um artigo, no periódico *The New England Journal of Medicine*[109], de um estudo clínico de fase I cujos resultados foram divulgados no manuscrito em formato de *preprint* em 28/08/2020. Neste estudo, um total de 195 participantes foram submetidos à randomização. Em cada um dos 13 grupos de 15 participantes, 12 participantes receberam vacina e 3 receberam placebo. Os participantes, com 18 a 55 anos de idade, receberam uma das doses 10µg, 20µg ou 30µg de BNT162b1 e relataram com frequência febre leve a moderada e calafrios, com 75% dos participantes reportaram temperatura igual ou superior a 38,0°C, após a segunda dose de 30µg. Os participantes com 65 a 85 anos relataram

	eventos mais leves. Os participantes que receberam a candidata BNT162b2 tiveram eventos adversos mais leves do que os participantes do grupo BNT162b1, tanto em indivíduos jovens como nos idosos. Os títulos de neutralização mais elevados foram medidos em amostras obtidas no dia 28 ou no dia 35. Os 50% de títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes para as duas vacinas candidatas ao nível de dose de 30µg no dia 28 ou dia 35 variaram de 1,7 a 4,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente entre os participantes de 18 a 55 anos de idade e de 1,1 a 2,2 vezes entre aqueles de 65 a 85 anos. Baseado nos achados desse estudo, os autores concluíram que a vacina candidata BNT162b2 deve seguir para avaliação de segurança e eficácia das fases II/III.
Outras informações	No dia 11/06/2020, o Banco Europeu de Investimento (BEI) e a BioNTech firmam contrato de financiamento de 100 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento da vacina BNT162 que também permitirá à empresa expandir sua capacidade de fabricação, a fim de fornecer a vacina de forma mais rápida[110]. Em 31/07/2020, as empresas anunciam uma parceria com o Japão para fornecer até 120 milhões de doses da vacina BNT162 a este país durante o primeiro semestre de 2021[111]. Ainda em julho, o governo argentino anuncia a assinatura de contrato com a Fundação *Infant*, para a realização dos estudos de fase III no país[112] Em 05/08/2020, a empresa divulga acordo para fornecimento de doses para o governo canadense[113]. Em 15/09/2020, a empresa anuncia novos dados de estabilidade e informa o armazenamento é possível em condições de refrigeração de 2 a 8 °C, por até 5 dias, nos locais de uso (ponto de administração)[103]. Em 06/10/2020, a empresa anuncia que iniciou a submissão contínua de documentos à Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como parte do processo de avaliação para obter o registro sanitário da vacina[114]. Em 09/10/2020, a submissão contínua também foi realizada junto à Agência Canadá, autoridade sanitária daquele país, visando à avaliação para obter o registro sanitário[115]. <u>Participação em iniciativa de fomento:</u> Esta é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*" (OWS).

7	**Janssen Pharmaceutical Companies**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Janssen Pharmaceutical Companies| Johnson & Johnson, Beth Israel Deaconess Medical Center, Emergent BioSolutions, Catalent			
País	Bélgica			
Nome da vacina	Ad26.COV2.S /JNJ-78436735 / Ad26COVS1 / VAC31518			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral não replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase III			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04505722	Fase III	Estados Unidos, Brasil, Argentina,	1 dose

			Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul, Ucrânia	
	NCT04436276 EudraCT 2020-001483-28	Fase I/IIa	Estados Unidos, Bélgica	1 ou 2 doses
	NCT04535453 EudraCT 2020-002584-63	Fase IIa	Alemanha, Holanda, Espanha	1 ou 2 doses
	NCT04509947	Fase I	Japão	2 doses

Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase III (NCT04505722) caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacinaAd26.COV2.S para a prevenção de Covid-19, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 07/09/2020 e estima incluir 60.000 voluntários em 251 centros de pesquisa nos seguintes países: Estados Unidos, Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, México, Peru, Filipinas, África do Sul, Ucrânia. Os estudos de fase I/IIa, registrados sob os códigos NCT04436276 e EudraCT 2020-001483-28, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacinaAd26.COV2.S, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 15/07/2020 e estima incluir 1.045 voluntários nos Estados Unidos e na Bélgica. Os estudos de fase I/IIa, registrados sob os códigos NCT04535453 e EudraCT 2020-002584-63, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar níveis de dose e intervalo da vacinação com a vacinaAd26.COV2.S, administrada por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 28/08/2020 e estima incluir 5 voluntários na Alemanha, Holanda, Espanha. O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04509947, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COV2.S, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos maiores de 20 anos. O recrutamento começou em 11/08/2020 e estima incluir 250 voluntários no Japão. No Brasil: Em 18/08/2020 a Anvisa publicou a aprovação para a condução do ensaio clínico de fase III ENSEMBLE (NCT04505722), no Brasil. A inclusão do primeiro participante deste estudo clínico no Brasil ocorreu em 9/10/2020 e espera-se recrutar 7.560 voluntários brasileiros, em 13 estados: São Paulo, Minas Gerais, Distrito Federal, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Paraná, Bahia, Rio Grande do Norte, Santa Catarina, Pará, Rio Grande do Sul, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul[116].O centro coordenador da pesquisa é Centro Paulista de Investigação Clínica (Cepic)[117]. Outras Informações: Em 04/10/2020, a empresa informa, a partir de comunicado por *press release,* que por meio de uma análise interina preliminar do estudo I/IIa em andamento, administração de dose única, 97% dos participantes apresentaram anticorpos neutralizantes do vírus Sars-CoV-2 de tipo selvagem detectáveis, com um título superior a 1: 100

	em maior que 80% dos participantes e foram reportados dois eventos adversos sérios e nenhum evento de grau 4. O esquema de duas doses pode ter potencial em oferecer maior tempo de permanência destas doses nos indivíduos vacinados. Desta forma, além de estar realizando um estudo de fase III chamado ENSEMBLE com regime de dose única, planeja realizar um ensaio clínico de Fase III com um regime de duas doses de JNJ-78436735 *versus* placebo ainda este ano[118].
Publicações até o momento	Em 30/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico *Nature*[119], com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar o efeito de uma dose da vacina Ad26 contra a replicação viral do Sars-CoV-2 em primatas não humanos. Os autores produziram sete vetores Ad26 que expressam variantes da proteína *spike*. Essas variantes, por sua vez, refletem diferentes sequências líderes, formas antigênicas e mutações de estabilização. Foram avaliados 52 macacos *rhesus* adultos, de 6 a 12 anos de idade, imunizados com vetores Ad26. Os animais receberam uma única imunização de 10 e 11 partículas virais de vetores Ad26, por via intramuscular, sem adjuvante na semana 0. Observou-se anticorpos de ligação específicos para receptores do domínio de ligação por ELISA em 31 de 32 animais vacinados até a semana 2 e em todos os animais vacinados até semana 4. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina correlacionaram-se com a eficácia protetora, sugerindo um correlato imune de proteção. Na semana 6, todos os animais foram desafiados com uma dose infecciosa de Sars-CoV-2 pelas vias intranasal e intratraqueal. Todos os 20 controles simulados foram infectados e mostraram um pico mediano de 4,89 (IQR: 3,85-6,51) log10 cópias de sgRNA / ml em BAL (presença do vírus). Em contraste, os animais que receberam Ad26 não demonstraram vírus detectáveis (limite de quantificação 1,69 log10 cópias de sgRNA / ml). Como conclusão, os dados demonstram que uma única imunização de vacinas baseadas em vetor Ad26 para Sars-CoV-2 provocou títulos robustos de anticorpos neutralizantes e forneceu proteção completa ou quase completa contra o desafio de Sars-CoV-2 em macacos rhesus. Em 03/09/2020 foi publicado um artigo, no periódico *Nature*[120], com os resultados de um ensaio pré-clínico cujo objetivo foi avaliar a resposta a uma vacina em modelo animal de hamsters e primatas. Estes resultados demonstraram que uma única dose de Ad26-S.PP produziu uma resposta robusta de anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2, protegendo contra a doença clínica grave em hamsters, de modo que no grupo controle foi caracterizada por uma acentuada perda de peso, pneumonia grave e parcial mortalidade e no grupo vacinado apresentou mínima perda de peso, pneumonia e mortalidade nula. A resposta de anticorpos neutralizantes foi correlacionada com a proteção à doença clínica, bem como a redução da replicação no trato respiratório superior e inferior em hamsters e primatas não humanos. Esses dados demonstram uma proteção contra o Sars-CoV-2 e esses resultados são direcionadores para estudos pré-clínicos de vacinas, de tratamento e da patogênese do Sars-CoV-2. Em 25/09/2020, foi disponibilizado em formato de *preprint*[121] um manuscrito com resultados preliminares de um estudo clínico multicêntrico de fase I/II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COV2.S, um vetor baseado em adenovírus 26 não replicante que expressa a proteína de fusão de pico *spike* (S) do Sars-CoV-2. O Ad26.COV2.S foi administrado nas doses de $5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$

	partículas virais (vp) por vacinação, seja como uma dose única ou como um esquema de duas doses espaçadas por 56 dias em adultos saudáveis, divididos em três coortes (de 18-55 anos: coorte 1a e 1b, com = 402 e; idosos saudáveis com mais de 65 anos: coorte 3; n = 394). Após a administração da primeira dose, foram realizadas análises preliminares com os dados de segurança cegos das coortes 1a, 1b e 3 e dados de imunogenicidade não cega do grupo da coorte 1a e 3. Ao que se refere aos dados de segurança, observou-se que nas coortes 1 e 3 ocorreram eventos adversos (EAs) locais em 58% e 27% dos participantes, respectivamente; e os EA sistêmicos foram relatados em 64% e 36% dos participantes, respectivamente. Houve febre em ambas as coortes 1 e 3 em 19% (5% grau 3) e 4% (0% grau 3), respectivamente, sendo em sua maioria leve ou moderada e resolvida em 1 a 2 dias após a vacinação. O EA mais frequente foi dor no local da injeção e os EAs com queixas mais frequentes foram fadiga, cefaleia e mialgia. Após uma dose única, a taxa de soroconversão (concentração inibitória de 50% - IC50) foi de 92% no dia 29 após a imunização na coorte 1a, com títulos geométricos médios (GMTs) de 214 (IC 95%: 177; 259) e 92% com GMTs de 243 (IC 95%: 200; 295) para a dose de $5x10^{10}$ e $1x10^{11}$ vp, respectivamente. Um perfil de imunogenicidade semelhante foi observado nos primeiros 15 participantes na coorte 3, na qual houve 100% de soroconversão com GMTs de 196 (IC 95%: 69; 560) e 83% de soroconversão com GMTs de 127 (IC 95%: <58; 327] nas doses de $5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$ vp, respectivamente. A soroconversão para anticorpos S foi observada em 99% dos participantes da coorte 1a com GMTs de 528 (IC 95%: 442; 630) e GMTs de 695 (IC 95%: 596; 810), para as doses $5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$ vp, respectivamente, e em 100% da coorte 3 com GMTs de 507 (IC de 95%: 181; 1418) e 248 (IC de 95%: 122; 506), doses $5x10^{10}$ ou $1x10^{11}$ vp, respectivamente. No dia 14 após a imunização, as respostas de células T CD4+ específicas produtoras de citocinas Th1 foram medidas em 80% e 83% de um subconjunto de participantes na coorte 1a e 3, respectivamente, com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um fenótipo distorcido em Th1 em ambas as coortes. As respostas das células T CD8+ também foram robustas em ambas as coortes 1a e 3, para ambas as doses. Os autores concluem que o perfil de segurança e imunogenicidade após dose única dão suporte para o desenvolvimento clínico adicional de Ad26.COV2.S em dose de $5x10^{10}$ vp, como uma vacina potencialmente protetora contra Covid-19.
Outras informações	Em 06/07/2020, a empresa assina contrato com a *Emergent BioSolution*s para fabricação em larga escala do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da vacina[122]. Participação em iniciativa de fomento: Esta é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*"(OWS).

8	**CanSino Biological Inc.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	CanSino Biological Inc., Beijim Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences (PLA)			
País	China			
Nome da vacina	Ad5-nCoV (CTCovid-19)			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral não replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase III			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04526990	Fase III	Paquistão	1 dose
	NCT04540419	Fase III	Rússia	1 dose
	NCT04341389 ChiCTR2000031781	Fase II	China	1 dose
	NCT04398147	Fase I/II	Canadá	1 ou 2 doses
	NCT04566770	Fase II	China	2 doses
	NCT04313127 ChiCTR2000030906	Fase I	China	1 dose
	NCT04568811	Fase I	China	Dose de reforço
	NCT04552366	Fase I	China	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase III (NCT04540419) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, reatogenicidade e segurança da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos de idade. O estudo iniciou o recrutamento em 11/09/2020 e estima incluir 500 participantes na Rússia. O estudo de fase III (NCT04526990) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos com 18 anos de idade ou mais. O recrutamento iniciou em 15/09/2020 e estima incluir 40.000 participantes no Paquistão. Os estudos de fase II, registrados sob os códigos NCT04341389 e ChiCTR2000031781, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em dose única por via intramuscular, em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento começou em 12/04/2020 e estima incluir 508 voluntários na China. O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04398147, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 85 anos. O recrutamento começou em 01/08/2020 e estima incluir 696 voluntários no Canadá. O estudo de fase IIb, registrado sob o código NCT04566770, caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em pessoas acima de 6 anos. O recrutamento começou em 24/09/2020 e estima incluir 481 voluntários na China. Os estudos de fase I, registrados sob os códigos NCT04313127 e ChiCTR2000030906, caracterizam-se como ensaio aberto para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada			

	em dose única por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento começou em 16/03/2020 e estima incluir 108 voluntários na China. O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04568811, caracteriza-se como ensaio aberto para avaliar segurança e imunogenicidade de uma dose de reforço da vacina, administrada por via intramuscular, em adultos com idade entre 18 e 60 anos e que já receberam a primeira dose. O recrutamento começou em 26/09/2020 e estima incluir 89 voluntários na China. O estudo de fase I, registrado sob o código NCT04552366, caracteriza-se como ensaio parcialmente randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em adultos acima de 18 anos. O recrutamento começou em 29/09/2020 e estima incluir 144 voluntários na China.
Publicações até o momento	Em 22/05/2020, foi publicado um artigo no periódico *The Lancet*[123] com o resultado de um ensaio clínico de fase I, aberto, não randomizado, com escalonamento de dose, cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina em voluntários em Wuhan, China. O desfecho primário avaliado foram os eventos adversos no 7º dia após a administração da vacina via intramuscular e avaliação da segurança por acompanhamento durante 28 dias. Os pesquisadores também determinaram respostas de anticorpos neutralizantes e células T. Ao todo, foram testadas três doses da vacina (5×10^{10} [dose baixa] 1×10^{11} [dose média] e $1{,}5 \times 10^{11}$ [dose alta] partículas virais), com 36 adultos saudáveis em cada grupo (total de 108 voluntários), mediana de idade de 36 anos (18 - 60 anos), 49% do sexo feminino. As reações adversas relatadas em todos os grupos de doses foram de gravidade leve ou moderada. As respostas de anticorpos à dose atingiram o pico em 28 dias após a vacinação, com soroconversão documentada em 50 a 75% dos voluntários nos grupos de dose média e alta. Os autores concluem que a vacina contra Sars-CoV-2 vetorizada com Ad5 é tolerável e imunogênica em adultos saudáveis e que existe potencial para uma investigação mais aprofundada dessa vacina para o controle da doença. O estudo de fase II em andamento na China fornecerá mais informações sobre a segurança e imunogenicidade da vacina contra Covid-19 vetorizada com Ad5. Em 20/07/2020 foi publicado um artigo no periódico na *The Lancet*[124], com os resultados de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina Ad5-nCoV, com o objetivo de determinar a dose apropriada desta vacina para um posterior estudo de eficácia. Um total de 508 adultos saudáveis (50% do sexo masculino; idade média de 39,7 anos, DP 12,5) receberam, por via intramuscular, uma única dose de 1×10^{11} partículas virais [dose 1] (n = 253), 5×10^{10} partículas virais [dose2] (n = 129) ou placebo (n = 126). Os principais parâmetros de imunogenicidade avaliados foram os títulos médios geométricos (GMTs) das respostas específicas de anticorpos ao domínio de ligação ao receptor (RBD), e as respostas de anticorpos neutralizantes no dia 28 após vacinação. O parâmetro primário de avaliação de segurança foi a incidência de reações adversas em 14 dias. Como resultados, foi descrito que, nos grupos que receberam as doses de partículas virais de dose 1 e dose 2, os anticorpos ELISA específicos para RBD atingiram o pico de 656,5 (IC 95% 575,2–749,2) e 571,0 (467,6–697,3), com taxas

	de soroconversão de 96% (IC95% 93-98) e 97% (92–99), respectivamente, no dia 28. Ambas as doses da vacina induziram respostas significativas de anticorpos neutralizantes ao Sars-CoV-2, com GMTs de 19,5 (IC95% 16,8–22,7) e 18,3 (14,4–23,3) em participantes que receberam doses de 1×10^{11} e 5×10^{10} partículas virais, respectivamente. As reações adversas foram relatadas por 183 (72%) de 253, e 96 (74%) de 129 participantes nos grupos que receberam as doses 1 e dose 2, respectivamente. As reações adversas graves foram relatadas por 24 (9%) participantes no grupo de dose 1 e um (1%) participante no grupo de dose 2. Os autores concluem que a vacina Ad5-nCoV, na dose de 5×10^{10} partículas virais (dose 2) é segura e induziu respostas imunes significativas na maioria dos receptores após uma única imunização. Alegam que as evidências deste estudo de fase II indicam que a vacina Ad5-nCoV tem um bom perfil de segurança, com apenas eventos adversos transitórios leves relacionados à vacinação e sem eventos adversos graves. Por fim, informam que o próximo passo será a realização de estudo internacional de eficácia de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado para avaliar ainda mais a eficácia desta vacina. Em 13/08/2020, foi publicado um artigo no periódico *Nature Communications*[125], com resultados de um estudo pré-clínico em modelo animal, camundongos e furões. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia protetora da vacinação com Ad5-nCoV. Foram avaliadas a indução da produção de anticorpos e a resposta de células T linfocitárias por meio da aplicação intranasal (IN) e intramuscular (IM) da vacina, com três tipos de doses (alta, média e baixa). Os melhores resultados foram obtidos para os animais imunizados com a alta dose IN. As concentrações de anticorpos neutralizantes atingiram picos na semana 6 e 8 no grupo IN ou IM, respectivamente. Também foi avaliada a eficácia protetora da vacinação IN e IM em furões, os quais apresentaram resposta imunológica. Nenhum vírus foi detectado nas lavagens nasais de animais do grupo de vacinação IN, em contraste com todos os animais de controle infectados. Além disso, houve uma redução significativa da carga viral no grupo de vacinação IM comparado ao grupo controle. Os autores sugerem que a vacinação IN pode fornecer uma eficácia protetora desejável contra a Covid-19 e que esta forma de vacinação deve ser considerada em ensaios clínicos com humanos.
Outras informações	Em maio de 2020, a companhia comunica que pretende produzir lotes da vacina ainda no último trimestre deste ano, referindo ter capacidade de produção anual de até 100 milhões de doses[126]. Em 29/06/2020, a empresa divulga em nota que a sua candidata a vacina recebeu uma aprovação especial que autoriza o uso em integrantes das Forças Armadas da China[127]. Em 10/08/2020, a Arábia Saudita comunicou sobre o planejamento de testar a vacina em 5.000 participantes no país[128]. Em 15/10/2020, a empresa anuncia assinatura de acordo de compra antecipada com o governo do México, que tem como objetivo fornecer ao México, 35 milhões de doses da vacina. A autoridade mexicana também firmou parceria com as empresas AstraZeneca PLC, Pfizer Inc. e a COVAX, que permitirá que um número total de 116 milhões de habitantes locais sejam vacinados[129].

<table>
<tr><th>9</th><th colspan="4"><u>The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology</u></th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; Health Ministry of the Russian Federation</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">Rússia</td></tr>
<tr><td>Nome da(s) vacina(s)</td><td colspan="4">“Sputinik V” / Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac-Lyo</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Vacina baseada em vetor viral não replicante</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase III</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04564716</td><td>Fase III</td><td>Bielorrússia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04530396</td><td>Fase III</td><td>Rússia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04587219</td><td>Fase II</td><td>Rússia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04437875
NCT04436471</td><td>Fase I/II</td><td>Rússia</td><td>1 dose</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">O estudo de fase III (NCT04564716) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico na Bielorrússia em 100 voluntários, com idade entre 18 e 60 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina "Gam-Covid-Vac" , administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O início foi em 28/09/2020 e o recrutamento está em andamento.
O estudo de fase III (NCT04530396) caracteriza-se por ser um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 40.000 voluntários na Rússia, com idade entre 18 e 111 anos, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina “Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21). O início foi em 07/09/2020 e o recrutamento está em andamento.
O estudo de fase II (NCT04587219) caracteriza-se por ser ensaio clínico prospectivo não randomizado aberto, envolvendo 110 voluntários com mais de 60 anos, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina "Gam-Covid-Vac", administrada por via intramuscular em duas doses (dias 0 e 21), na Rússiva. O início foi em 22/10/2020 e o recrutamento está em andamento.
O estudo de fase I/II (NCT04437875 e NCT04436471) caracteriza-se por ser ensaio clínico aberto de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina liofilizada "Gam-Covid-Vac Lyo", administrada por via intramuscular, em 38 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 60 anos. O início foi em 17/07/2020.</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td colspan="4">Em 04/09/2020, foi publicado um artigo no periódico The Lancet[130] com os resultados de um ensaio clínico de fase I/II, aberto, não randomizado, cujo objetivo foi avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina que compreende dois componentes do vetor de adenovírus recombinante dos tipos 26 e 5 que levam o gene da glicoproteína S do Sars-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). A vacina foi fabricada com duas formulações, congelada (Gam-Covid-Vac) e liofilizada (Gam-Covid-Vac-Lyo). Na fase 1 com n=36 participantes, dose única e acompanhamento de 28 dias, 18 voluntários receberam as vacinas congeladas rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9) e 18 receberam as vacinas liofilizada rAd26-S (n = 9) e rAd5-S (n = 9). Na fase 2 com n=40 participantes e com duas doses e acompanhamento de 42 dias, 20 participantes receberam a vacina congelada rAd26-S no dia 0 e a vacina rAd5-S no dia 21, e 20 voluntários receberam a vacina liofilizada rAd26-S no dia 0 e a vacina</td></tr>
</table>

	rAd5-S no dia 21. Nenhum evento adverso grave foi relatado, para ambas as formulações, e todos os pacientes estavam clinicamente bem ao longo do estudo. Durante as fases 1 e 2 para ambas as formulações se observou IgG específico para Sars-CoV-2, no dia 14, em torno de 85% dos participantes após administração das vacinas. No dia 21, 100% dos participantes apresentaram IgG específico para SARS-Co-V-2. As respostas imunes celulares mostraram a formação de células específicas do antígeno de células T auxiliares (CD4 +) e T-killer (CD8 +), e um aumento na concentração de secreção de interferon-γ em células mononucleares do sangue periférico, em 100% dos voluntários. Além disso, com proliferação celular média de 2,5% (CD4+) e 1,3% (CD8+) com a formulação congelada, e uma proliferação celular média de 1,3% (CD4+) e 1,1% (CD8+) com a formulação liofilizada. Os autores concluíram neste estudo que a candidata à vacina heteróloga baseada em rAd26-S e rAd5-S é segura, bem tolerada e induz forte resposta humoral e celular.
Outras informações	Em 11/08/2020, a vacina "Sputnik V" produzida pelo Centro de Investigação de Microbiologia e Epidemiologia de N.F. Gamaleya obteve a Certidão de Registro do Ministério da Saúde da Rússia e assim torna-se a primeira vacina contra a Covid-19 registrada no mundo[131]. Em 12/08/2020, o Governo do Estado do Paraná assina acordo de cooperação técnica e científica com o *Russia Direct Investiment Fun*d (RDIF) com possibilidade de desenvolvimento do ensaio clínico e eventual produção da vacina contra a Covid-19 no Estado, por meio do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar)[132]. Em Reunião Técnica ocorrida na Câmara dos Deputados do Brasil, em 26/08/2020[133], o Instituto Gamaleya e RDIF informam que estão nos preparativos para envio de documentos e dados dos estudos de fase I e fase II para submissão à Anvisa, com vistas a obter a aprovação para a realização de estudos clínicos de fase III no Brasil. Devido à configuração da vacina, constituída com adenovírus diferentes (tipo 5 e tipo 26) em cada uma das doses, a produção exige capacidades produtivas diferentes. O Fundo de Investimento Direto da Rússia (RDIF), afirmou que a Rússia deverá produzir 200 milhões de doses de vacina, metade para a América Latina e metade para a Índia[134]. Em 09/09/2020, o Fundo de Investimento Direto Russo (RDIF) e a empresa farmacêutica *Landsteiner Scientific*, comunicam o acordo de fornecimento ao México de 32 milhões de doses da vacina, o que corresponde a 25% da população mexicana[131]. Em 11/09/2020, o Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF) e a Secretária da Saúde do Estado da Bahia, assinam acordo de colaboração para fornecimento ao Brasil de até 50 milhões de doses da vacina russa "Sputnik V", após aprovação por parte dos órgãos reguladores do Brasil[131]. Em 16/09/2020, O Fundo de Investimento Direto Russo (RDIF) e *Dr. Reddy's Laboratories Ltd,* divulgam acordo de cooperação para ensaios clínicos e fornecimento da vacina para a Índia. Após receber a aprovação regulatória, 100 milhões de doses da vacina Sputnik V serão entregues ao país[135]. Em 25/09/2020, a LAXISAM, empresa farmacêutica da República do Uzbequistão, acordo com o RDIF o fornecimento ao país asiático de até 35 milhões de doses da vacina, após aprovação das autoridades

	regulatórias do Uzbequistão[136]. Em 29/09/2020, a *Trinity Pharmaceuticals*, distribuidora farmacêutica no Nepal, acorda com o RDIF o fornecimento ao país de 25 milhões de doses da vacina "Sputnik V"[137]. Em 30/09/2020, a *Pharco*, farmacêutica do Egito, informa que pretendem garantir o fornecimento de 25 milhões de doses da vacina russa para o Egito[138]. Em 02/10/2020, o Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF), anuncia a entrega do primeiro lote da vacina russa à Venezuela. A vacinação de aproximadamente 2.000 voluntários na Venezuela começará nos próximos dias, como parte do ensaio clínico[139]. Em 12/10/2020 o Ministério da Saúde dos Emirados Árabes Unidos aprova o ensaio clínico de Fase III da vacina "Sputnik V"[140]. Em 19/10/2020, no Brasil, o grupo União Química informa que planeja apresentar à Anvisa os resultados dos testes clínicos da vacina russa no início de novembro, a fim de solicitar o registro da vacina no Brasil[141]. A empresa informa que já firmou contrato para ser o produtor da vacina para o Brasil e para toda a América Latina, a partir da autorização da Anvisa e concessão do registro da vacina[142]. O Cazaquistão assinou um acordo com a Rússia a fim de obter a vacina russa para a Covid-19 assim que os testes clínicos forem concluídos[143].

10	**<u>Novavax</u>**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Novavax Inc., Emergent Biosolutions Inc., Takeda Pharmaceutical Company, *Coalition of Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI)			
País	Estados Unidos			
Nome da vacina	NVX-CoV2373			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase III			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04583995 EudraCT 2020-004123-16	Fase III	Reino Unido	2 doses
	NCT04368988	Fase II	Estados Unidos e Austrália	1 ou 2 doses
	NCT04533399	Fase II	África do Sul	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	Os estudos de fase III, registrados sob os números NCT04583995 e EudraCT 2020-004123-16, caracterizam-se como ensaio clínico randomizado, cego para o observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia e segurança da vacina, administrada em 2 doses por via intramuscular, em participantes adultos com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento começou em 28/09/2020 e estima-se incluir 9.000 voluntários no Reino Unido. O estudo de fase I/II (NCT04368988), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em 1 ou 2 doses por via intramuscular, em adultos saudáveis com idade entre 18 e 84 anos. O recrutamento iniciou em 25/05/2020 e pretende-se incluir 1.419 participantes nos Estados Unidos e na Austrália.			

	O estudo de fase II (NCT04533399), caracteriza-se como ensaio clínico randomizado, cego para observador, controlado por placebo, para avaliar eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina, em adultos sem HIV, com idade entre 18 e 84 anos, e para avaliar segurança e imunogenicidade em adultos com HIV, com idade entre 18 e 84 anos. Serão administradas 2 doses da vacina, por via intramuscular. O recrutamento iniciou em 17/08/2020 e pretende-se incluir 4.400 participantes na África do Sul. Outras informações sobre o estudo: Em 13/05/2020, durante um *webcast* do *World Vaccine Congress*, a Novavax apresentou os dados de estudos em babuínos, que mostraram que doses únicas de NVX-CoV2373, mais o adjuvante Matrix-M, levaram a títulos de neutralização mais altos do que uma ou duas imunizações sem o adjuvante. A neutralização foi medida usando um ensaio de efeito citopático[144]. Em 20/07/2020, a Novavax mostrou, a partir de um comunicado *press release*, que a candidata à vacina NVX CoV2373 induzia animais, em estudos pré-clínicos, a produzir anticorpos neutralizantes contra Sars-CoV-2, bloqueando a entrada do vírus na célula. A empresa também mostrou que Matrix-M aumenta a imunogenicidade[145]. Em 24/09/2020, foi informado pelo desenvolvedor, a partir de comunicado de *press release*, que o estudo de fase III iniciou no Reino Unido e que os dados irão apoiar as submissões regulatórias para licenciamento no Reino Unido, UE e em outros países. A vacina tem um perfil de manuseio favorável em formulação líquida não congelada, que pode ser armazenada entre 2°C e 8°C, permitindo uma ampla distribuição. O estudo de fase III foi desenhado para incluir pelo menos 25% dos participantes com mais de 65 anos, bem como priorizar os grupos mais afetados pelo Covid-19, incluindo minorias raciais e étnicas. Além disso, até 400 participantes receberão uma vacina licenciada contra a influenza sazonal como parte de um subestudo de coadministração. A análise de eficácia primária será orientada a eventos com base no número de participantes com doença Covid-19 sintomática ou moderada/grave. Uma análise intermediária será realizada quando 67% do número desejado desses casos forem atingidos[146].
Publicações até o momento	Em 30/07/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*[147] , um manuscrito com os dados do estudo pré-clínico realizado em modelo animal de primatas não humanos e em camundongos da candidata à vacina. Esta é produzida com subunidade proteica do Sars-CoV-2 (NVX-CoV2373) do comprimento total da proteína *spike* (S). A NVX-CoV2373 S, quando purificada, forma nanopartículas de tamanho de 27.2nm, que são termoestáveis e se ligam com alta afinidade no receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Em modelos de primatas não humanos e em camundongos, quando administrado em baixa dose, a NVX-CoV2373, juntamente com o adjuvante Matrix-M, induz uma resposta com titulações de anticorpos anti-S IgG, que está associado ao bloqueio da ligação no receptor ECA2, neutralização do vírus e a proteção contra Sars-CoV-2 em camundongos desafiados.

	Ainda em camundongos, não apresentou nenhuma evidência de doença respiratória associada à vacina. A NVX-CoV2373 também induz células T CD4 + e CD8 + multifuncionais, células T auxiliares foliculares T CD4 + (Tfh) e a geração de células B do centro germinativo específico do antígeno (GC) no baço. Estes resultados apoiam a avaliação clínica de segurança e da imunogenicidade da fase I/II que se encontra em andamento da vacina NVX-CoV2327 com Matrix-M. Este estudo está registrado na plataforma de estudos clínicos com o número NCT04368988. Em 06/08/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*[148] , um manuscrito com os dados da primeira parte de um estudo de fase I/II, randomizado, controlado por placebo e cego pelo observador, para avaliar a segurança e imunogenicidade de doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373, com ou sem adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg), em adultos saudáveis com menos de 60 anos de idade. Após teste de reatogenicidade, os participantes foram aleatoriamente designados, de maneira cega, para um dos cinco grupos de vacinas. Cada participante recebeu duas injeções intramusculares da vacina experimental ou placebo, nos dias 0 e 21. A análise incluiu 134 participantes randomizados. Todos receberam sua primeira vacinação no dia 0. Destes, exceto três, receberam sua segunda vacinação pelo menos 21 dias depois. A reatogenicidade geral foi leve e as vacinas foram bem toleradas. Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local foi mais frequente nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, e os eventos sistêmicos, menos frequentes, também foram observados com maior frequência nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1. Após a segunda vacinação, o NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziu maior reatogenicidade local e sistêmica, mas a maioria dos sintomas relatados permaneceu no grau ≤1. Ao ensaio de ELISA, as médias geométricas de IgG anti-spike IgG (GMEUs) estavam baixas no dia 0. No dia 21, ocorreram respostas robustas para todos os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, com aumentos médios das dobras geométricas (GMFR) excedendo os induzidos pelo NVX-CoV2373, sem adjuvante, em 10 vezes. Dentro de 7 dias após a segunda vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 (dia 28), as GMEUs aumentaram oito vezes mais as respostas observadas na primeira vacinação. Em 14 dias (dia 35), as respostas dobraram novamente. Uma única vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 alcançou níveis similares de GMEU em pacientes com Covid-19 assintomáticos (expostos), enquanto uma segunda vacinação atingiu níveis que excederam em seis vezes o soro convalescente de pacientes com Covid-19 tratados ambulatorialmente. Após a primeira vacinação, o GMFR foi, aproximadamente, cinco vezes maior com o NVX-CoV2373 / Matrix-M1 do que o NVX-CoV2373 sozinho. As segundas vacinações com adjuvante induziram um aumento de mais de 100 vezes quando comparado às vacinas sem adjuvante. As respostas das células T em 16 participantes mostraram que os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziram respostas de células T CD4 + polifuncionais específicas em termos de produção de IFN-γ, IL-2 e TNF- α após a estimulação. Os autores concluem que os regimes de duas doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373/Matrix-M1 foram bem tolerados e induziram as respostas

	imunes robustas com altos níveis de anticorpos neutralizantes. Esses achados sugerem que a vacina pode conferir proteção e apoiar a transição para avaliações de eficácia para testar essa hipótese. As publicações de resultados de estudos pré-clínicos e resultados preliminares de estudo clínico (fase I/II) demonstraram segurança e imunogenicidade da vacina e apoiam a realização de estudos subsequentes de fase III. Em 02/09/2020 foi publicado um artigo[149], no periódico *New England Journal of Medicine*, com os resultados do ensaio clínico de fase I/II, randomizado, controlado, cego, para avaliar a segurança e imunogenicidade de 5 µg e 25 µg de rSars-CoV-2 (a NVX-CoV2373) com ou sem Adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg) em adultos saudáveis, menores de 60 anos de idade. Dos 131 participantes que receberam injeções, 23 receberam placebo (grupo A), 25 receberam doses de 25µg de Sars-CoV-2 (grupo B), 29 receberam doses de 5µg de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo C); 28 receberam doses de 25µg de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, incluindo três sentinelas (grupo D); e 26 receberam uma única dose de 25µg de Sars-CoV-2 mais Matrix-M1, seguido por uma única dose de placebo (grupo E). A resposta de títulos IgG dos grupos variaram de 108,5 a 115,6 no dia 1. Na avaliação com 35 dias, os grupos B, C, D e E responderam ativamente à vacina, sendo os grupos C e D os que apresentaram a maior resposta imune (63.160,4 e 47.521,0, respectivamente). Na avaliação de anticorpos neutralizantes, também se observou maiores respostas imunes para os grupos C e D (3.906,3 e 3305,0, respectivamente). Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica estava ausente ou leve na maioria dos participantes, porém dois (um do grupo D e outro do grupo E) apresentaram eventos adversos graves (dor de cabeça, fadiga e mal-estar). Após a segunda vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica foi ausente ou leve na maioria dos participantes, no entanto, um participante do grupo D teve um evento adverso local grave (sensibilidade) e oito participantes distribuídos por todos os cinco grupos apresentaram eventos adversos graves, sendo as dores articulares e a fadiga os mais frequentes. Os autores concluíram que a candidata à vacina NVX-CoV2373 demonstrou ser segura e desencadeou ótimas respostas imunológicas. Em 20/10/2020 foi publicado os resultados de um estudo molecular no periódico *Science* referente à integridade conformacional dos componentes usados da proteína *spike*. Os esforços da vacina contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (Sars-CoV-2), responsável pela atual pandemia de Covid-19, estão focados na glicoproteína de *spike* do Sars-CoV-2, o principal alvo para anticorpos neutralizantes. O estudo revelou uma conformação de pré-fusão estável do imunógeno da proteína *spike* com pequenas diferenças na subunidade S1 em comparação com estruturas de ectodomínio dessas proteínas. Este estudo confirma a integridade estrutural do antígeno da proteína *spike* de comprimento total, bem como fornece uma base para a interpretação das respostas imunes a este imunógeno de nanopartículas multivalentes[150].
Outras informações	A companhia informa[151] que pretende produzir 100 milhões de doses

	até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), está investindo US$ 384 milhões no projeto da Novavax.A companhia informa[151] que pretende produzir 100 milhões de doses até o final de 2020 e que há perspectiva de produzir 1 bilhão de doses em 2021. A *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), está investindo US$ 384 milhões no projeto da Novavax. Em 06/08/2020, a *Serum Institute of India* (SII) anuncia parceria com a Novavax para desenvolvimento e comercialização da vacina para a Índia e países de média e alta renda[152]. Em 29/09/2020, o *Serum Institute of India* (SII), a Gavi e a Fundação Bill & Melinda Gates, firmam uma colaboração para acelerar a fabricação e entrega de até 100 milhões de doses de produtos seguros e vacinas Covid-19 eficazes para a Índia e países de baixa e média renda (LMICs) como parte do Gavi COVAX AMC, um mecanismo dentro do COVAX *Facility*. O financiamento ajudará a acelerar a fabricação pelo SII das vacinas candidatas da AstraZeneca e Novavax, quando estas obtiverem o licenciamento completo e a pré-qualificação da OMS[75]. Participação em iniciativas globais de fomento e acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility* e também é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*" (OWS).

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I/II e fase II

1	**Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Anhui Chongqing Zhifei Biological E Ltd, Institute of Microbiology |Chinese Academy of Sciences			
País	China			
Nome da vacina	Informação não encontrada			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04466085	Fase II	China	2 e 3 doses
	NCT04550351	Fase I/II	China	1 dose
	NCT04445194	Fase I	China	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase II (NCT04466085) refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança de candidata à vacina, administrada por via intramuscular em regime de 2 e 3 doses, com intervalo 30 e 60 dias, respectivamente, em adultos saudáveis, entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 12/07/2020 e estima incluir 900 participantes na China. O estudo de fase I/II (NCT04550351) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de dose única, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/08/2020 e estima incluir 50			

	participantes na China. O estudo de fase I (NCT04445194) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e tolerabilidade da vacina, administrada por via intramuscular em regime de duas doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/06/2020 e estima incluir 50 participantes na China.
Publicações até o momento	Informação não encontrada
Outras informações	Informação não encontrada

2	**Aivita Biomedical, Inc.**		
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Aivita Biomedical, Inc.		
País	Estados Unidos		
Nome da vacina	AV-Covid-19		
Plataforma tecnológica	Outra		
Fase de desenvolvimento	Fase I/II		
Registros dos ensaios clínicos	NCT04386252	Fase I/II	Estados Unidos	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase Ib/II (NCT04386252) refere-se a um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança de candidata à vacina, em adultos acima de 18 anos. O estudo não iniciou o recrutamento, que estava previsto para julho de 2020. Estima-se incluir 180 voluntários nos Estados Unidos.		
Publicações até o momento	Informação não encontrada		
Outras informações	Informação não encontrada		

3	**Immunovative Therapies, Ltd.**		
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Immunovative Therapies, Ltd.		
País	Estados Unidos		
Nome da vacina	AlloStim		
Plataforma tecnológica	Outra		
Fase de desenvolvimento	Fase I/II		
Registros dos ensaios clínicos	NCT04441047	Fase I/II	Estados Unidos	5doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase II (NCT04441047) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança e eficácia da vacina, administrada em regime de 5 doses, em pessoas maiores de 65 anos. O estudo ainda não iniciou o recrutamento, que estava previsto para 06/09/2020. Estima-se incluir 40 voluntários nos Estados Unidos.		
Publicações até o momento	Em 12/05/2020 foi publicado um artigo, no *Journal of Translational Medicine*[153] , que apresenta a justificativa para uma nova abordagem de *allo-priming* direcionada aos idosos como uma vacina antiviral universal, além de servir para remodelar o sistema imunológico no envelhecimento a fim de reverter a imunossenescência e a inflamação. O allo-priming é realizado usando células ativadas, intencionalmente		

	incompatíveis, ex vivo diferenciadas e expandidas semelhantes a Th1 (AlloStim®) derivadas de doadores saudáveis. Atualmente, é utilizada clinicamente como uma vacina experimental contra o câncer. Várias injeções intradérmicas de AlloStim® criam um título dominante de células de memória Th1 / CTL alo-específicas em circulação, substituindo o domínio de células de memória exauridas do sistema imunológico envelhecido.
Outras informações	Informação não encontrada

4	**Chinese Academy of Medical Sciences**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Chinese Academy of Medical Sciences, West China Second University Hospital, Yunnan Center for Disease Control and Prevention			
País	China			
Nome da vacina	Informação não encontrada			
Plataforma tecnológica	Vírus inativado (vacina inativada)			
Fase de desenvolvimento	Fase Ib/IIb			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04470609	Fase Ib/IIb	China	2 doses
	NCT04412538	Fase Ia/IIa	China	
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase Ib/IIb (NCT04470609) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 60 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 10/07/2020 e estima incluir 471 participantes na China. O estudo de fase Ia/IIa (NCT04412538) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quádruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada em regime de 2 doses, com intervalo de 14 ou 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/05/2020 e estima incluir 942 participantes na China.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

5	**Inovio Pharmaceuticals**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Inovio Pharmaceutical, Beijing Advaccine Biotechnology,VGXI Inc., Richter-Helm BioLogics, Ology Bioservices			
País	Estados Unidos			
Nome da vacina	INO-4800			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (DNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/IIa			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04447781	Fase I/IIa	Coreia do Sul	2 doses
	NCT04336410	Fase I	Estados Unidos	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/IIa (NCT04447781) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar			

	segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 19 e 64 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 15/07/2020 e estima incluir 160 participantes na Coreia do Sul. O estudo de fase I/II (NCT04336410) refere-se a um ensaio aberto para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 03/04/2020 e estima incluir 120 participantes nos Estados Unidos. Em 30/06/2020 foram divulgados os resultados da fase I do ensaio clínico, que contou com a participação de 40 voluntários adultos saudáveis, com idades entre 18 e 50 anos, em dois locais nos EUA. Os resultados demonstraram que o INO-4800, no geral, foi seguro e bem tolerado em todos os participantes de ambas as coortes até a semana 8[154].
Publicações até o momento	Em 20/05/2020, foi publicado no periódico *Nature Communications*[155] os resultados do estudo pré-clínico em modelo animal de camundongos e porquinhos-da-índia. A partir de uma experiência prévia com a MERS, foi projetada uma vacina de DNA com o principal antígeno S da superfície do Sars-CoV-2, INO-4800. Essa candidata à vacina resulta em expressão robusta da proteína S *in vitro*. Observou-se, após a imunização de camundongos e de porquinhos-da-índia com a INO-4800, respostas de células T específicas do antígeno, os anticorpos funcionais que neutralizam a infecção por Sars-CoV-2 e bloqueiam a ligação da proteína *spike* ao receptor ECA2 e a biodistribuição do direcionamento de Sars-CoV-2 anticorpos para os pulmões. Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint,* um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico[156] com modelo animal de macacos-*rhesus,* cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnéstica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína *spike* do Sars-CoV-2, INO-4800. Em 29/07/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint,* um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico[156] com modelo animal de macacos-*rhesus,* cujo objetivo foi avaliar a imunogenicidade e a eficácia protetora anamnéstica nestes animais com uma vacina intradérmica de DNA com a glicoproteína *spike* do Sars-CoV-2, INO-4800. A vacinação com INO-4800 induziu resposta de células T e de anticorpos neutralizantes contra proteínas spike de Sars-CoV-2, das variantes D614 e o G614 do vírus, este último é o dominantemente circulante. Dez macacos rhesus foram randomizados entre o grupo experimental (5) e o grupo controle (5). O lavado brocoalveolar(lavado de pequenas dimensões pulmonares) foi coletado na semana 8 e foram mensuradas as concentrações de anticorpos no pulmão. Nos dias 1,2,4 e 7 após a exposição ao Sars-CoV-2 foram mensuradas as cargas virais do pulmão. Observou-se que, após 3 meses da vacinação, os animais foram desafiados com o vírus Sars-CoV-2 e obtiveram uma rápida formação da resposta celular B e expansão de células T contra as proteínas do Sars-CoV-2. Tais respostas foram associadas à menor carga viral no pulmão e uma depuração nasal mais rápida do vírus.

	Esses estudos apoiam o impacto imunológico do INO-4800 na indução de alterações tanto humorais quanto celulares do sistema imunológico adaptativo, que provavelmente são importantes para fornecer proteção contra a doença de Covid-19. Observou-se neste estudo, o impacto na indução de uma imunidade durável e a eficácia na proteção após 13 semanas da imunização. Os autores concluem que, embora o estudo tenha sido realizado com uma pequena coorte de animais, as respostas imunes e a proteção induzidas pela imunização com uma única dose de INO-4800 são promissoras e fornecem informações importantes para o avanço da vacina Sars-CoV-2, que atualmente se encontra em desenvolvimento clínico.
Outras informações	Em 08/09/2020, a empresa celebra acordo com a Thermo Fisher e informa que planeja ter 100 milhões de doses de vacina candidata Covid-19 INO-4800 fabricada em 2021[157]. Participação em iniciativas globais de fomento e acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility* e também é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*" (OWS).

6	**Genexine, Inc.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Genexine, Inc., Binex, GenNBio, KAIST, POSTECH			
País	Coreia do Sul			
Nome da vacina	GX-19			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (DNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/IIa			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04445389	Fase I/IIa	Coreia do Sul	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/IIa (NCT04445389) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 17/07/2020 e estima incluir 210 participantes na Coreia do Sul.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

7	**Bharat Biotech International Ltd**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Bharat Biotech International Ltd, Indian Council of Medical Research (ICMR)			
País	Índia			
Nome da vacina	Covaxin/ BBV152 (A, B, C, D)			
Plataforma tecnológica	Vírus inativado (vacina inativada)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04471519 CTRI 2020/07/026300	Fase I/II	Índia	2 doses

	CTRI/2020/09/027674	Fase I/II	Índia	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/II, registrado sob os códigos NCT04471519 e CTRI 2020/07/026300, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A e BBV152B, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 28 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade das vacinas BBV152A, BBV152B e BBV152C, administradas por via intramuscular, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 13/07/2020 e estima incluir 755 participantes na Índia. O estudo de fase I/II, registrado sob o código CTRI/2020/09/027674, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 12 e 65 anos. A fase I refere-se a estudo de escalonamento de dose para avaliar segurança, reatogenicidade, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina BBV152D, administrada por via intradérmica, em regime de 2 doses, com intervalo de 14 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 55 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 08/09/2020 e estima incluir 124 participantes na Índia.			
Publicações até o momento	Em 10/09/2020 foram divulgados, no formato de *preprint*[158], resultados do estudo pré-clínico que avaliou a eficácia protetora e imunogenicidade de uma vacina inativada Sars-CoV-2 (BBV152) em macacos *rhesus*. Em quatro grupos, foram dispostos 5 animais, totalizando 20 animais. O grupo 1 recebeu placebo e 3 grupos foram imunizados com três diferentes candidatas às vacinas BBV152A(3μg+alum+imidazoquinoline),BBV152B(6μg+alum+imidazoquinoline) e BBV152C (6μg+alum). Em todos os grupos, a administração, tanto do placebo quanto das candidatas, foi no dia 0 e 14, e todos os macacos foram desafiados com Sars-CoV-2 14 dias após a segunda dose. Não foram observados eventos adversos nos macacos imunizados com o regime de duas doses. Observou-se, na terceira semana pós-imunização, uma resposta protetora quando avaliado o aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes e IgG específicos contra Sars-CoV-2. A depuração viral, que reflete a eliminação do vírus, foi observada em fluidos de lavado broncoalveolar, esfregaço nasal, esfregaço da garganta e tecidos pulmonares, 7 dias após a infecção por Sars-CoV-2 no grupo dos vacinados, bem como nenhuma evidência de pneumonia foi observada em exame histopatológico. No grupo controle, foram observadas características de pneumonia intersticial, a presença de antígeno viral no epitélio alveolar e macrófagos por imuno-histoquímica. Desta forma, o estudo comprova a imunogenicidade da candidata à vacina de 3μg com adjuvante em regime de duas doses. A candidata BBV152, que apresentou uma imunogenicidade comprovada neste estudo, está sendo avaliada no ensaio clínico de fase I na Índia.			
Outras informações	Em 15/07/2020, a empresa informa que uma nova série de vacinas virais inativas, BBV152 A, B, C, entra em testes clínicos de Fase 1/2 na República			

	da Índia[33]. Três faculdades de medicina do governo de Punjab, Índia, participarão dos testes de Fase III da vacina Covaxin. Em 05/10/2020 a empresa anuncia que usará o adjuvante 'Alhydroxiquim-II' para reforçar a resposta imune e fornecer uma imunidade mais duradoura. A tecnologia está sendo usada sob contrato de licenciamento com a empresa americana ViroVax LLC[159].

8	**AnGes, Inc.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	AnGes, Inc., Osaka University, Cytiva, Brickell Biotech			
País	Japão			
Nome da(s) vacina(s)	AG0301-Covid19			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (DNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04463472	Fase I/II	Japão	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	Trata-se de um estudo de fase I/II, de centro único, registrado sob o código NCT04463472, não randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de duas doses por via intramuscular, com intervalo de duas semanas, nos dois grupos de dose (1mg - baixa dose/ 2mg – alta dose) de AG0301-Covid19. Em cada grupo de dose (de baixa e alta) serão incluídos 15 voluntários com 20 a 65 anos. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 29/06/2020.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

9	**Zydus Cadila |Cadila Healthcare Ltd.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Zydus Cadila |Cadila Healthcare Ltd.			
País	Índia			
Nome da(s) vacina(s)	Novel Corona Virus-2019-nCov; ZyCov-D			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (DNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	CTRI 2020/07/026352	Fase I/II	Índia	2 a 3 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	Trata-se de estudo clínico de fase I/II, randomizado, adaptativo, registrado sob o número CTRI 2020/07/026352 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina ZyCoV-D administrada por via intradérmica, com um esquema de três doses no grupo intervenção (D0, D28 e D56) e uma única dose no grupo placebo (D0) e com previsão de inclusão neste estudo de 1048 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos. O estudo está sendo realizado na Índia e iniciou em 13/07/2020. Outras informações: O desenvolvedor primário da vacina informou em 15/07/2020 que o recrutamento deste estudo foi iniciado neste dia. A candidata à vacina ZyCoV-D foi considerada segura, imunogênica e bem tolerada nos			

	estudos de toxicidade pré-clínica, induzindo um alto nível de anticorpos neutralizantes em estudos em modelo animal[160].			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

10	**Kentucky BioProcessing, Inc.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Kentucky BioProcessing, Inc., British American Tobacco			
País	EUA			
Nome da(s) vacina(s)	KBP-201			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04473690	Fase I/II	EUA	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	Trata-se de um estudo de grupo paralelo de fase I/II, cego, randomizado, controlado por placebo, registrado sob o número NCT04473690 para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina KBP-Covid-19 em 180 adultos de dois grupos de idade, parte A (18 a 49 anos) e parte B (50 a70 anos), saudáveis, soronegativos e que poderão ser alocados no grupo de intervenção ou no grupo de placebo. Serão randomizados 90 participantes da parte A e 90 participantes da parte B que serão alocados primeiramente no grupo de baixa dose ou placebo e aqueles que estão no grupo intervenção de dose baixa seguirão para o grupo de dose alta, após a avaliação de segurança dos dados do grupo da dose baixa. Serão administradas as duas doses de KBP-Covid-19 por via intramuscular e com o intervalo de 22 dias. O estudo está sendo realizado nos EUA e o recrutamento está programado para iniciar em 14/11/2020.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

11	**Arcturus Therapeutics**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Arcturus Therapeutics /Duke-NUS Medical School (Singapore)			
País	Estados Unidos			
Nome da(s) vacina(s)	ARCT-021 LUNAR-COV19			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (RNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04480957	Fase I/II	Singapura	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, adaptativo, registrado sob o número NCT04480957, com escalonamento de dose que avalia a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de ARCT-021, por via intramuscular, em 92 indivíduos adultos saudáveis. Estudo será realizado em duas partes; na fase I, os níveis crescentes de dose administradas no esquema de dose única em adultos mais jovens (21 a 55 anos) serão avaliados sequencialmente.			

<table>
<tr><td></td><td>Com base nos dados de segurança, imunogenicidade e resposta das células T observados nas coortes de escalonamento de dose, os regimes de dose serão selecionados para avaliação posterior na Fase II do estudo com até duas coortes de expansão de adultos com idade entre 21 e 55 anos, ainda em até duas coortes com idosos com idade entre 56 a 80 anos. Estudo realizado em Singapura e teve seu início em 04/08/2020.</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td>Informação não encontrada</td></tr>
<tr><td>Outras informações</td><td>Informação não encontrada</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>12</th><th colspan="4">Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR)</th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (FBRI SRC VB VECTOR)</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">Rússia</td></tr>
<tr><td>Nome da(s) vacina(s)</td><td colspan="4">EpiVacCorona</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Vacina baseada em subunidade proteica</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase I/II</td></tr>
<tr><td>Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04527575</td><td>Fase I/II</td><td>Rússia</td><td>2 doses</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">Trata-se de um estudo simples cego, controlado por placebo, randomizado que avalia a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina EpiVacCorona em 100 voluntários com idade entre 18-60 anos (fase I-II). Os voluntários poderão ser alocados em um dos três grupos; grupo 1 composto por 14 voluntários e no grupo 2 com 43 voluntários, em ambos serão administradas duas doses EpiVacCorona, por via intramuscular, com um intervalo de 21 dias. O grupo 3 será o comparador placebo em que serão administradas duas doses de soro fisiológico por via intramuscular e será composto por 43 voluntários. O estudo de fase I é aberto e recrutará 14 homens e mulheres entre 18 e 30 anos de idade. O estudo de fase II é randomizado, cego e controlado por placebo, no qual se planeja recrutar 86 voluntários (entre homens e mulheres) com idade entre 18 e 60 anos. Ambos serão realizados na Rússia e iniciou em 27/07/2020.</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td colspan="4">Informação não encontrada</td></tr>
<tr><td>Outras informações</td><td colspan="4">Informação não encontrada</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>13</th><th colspan="4"><u>AnGes, Inc.</u></th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">AnGes, Inc.</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">Japão</td></tr>
<tr><td>Nome da(s) vacina(s)</td><td colspan="4">AG0302-Covid19</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Ácido Nucléico (DNA)</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase I/II</td></tr>
<tr><td>Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04527081</td><td>Fase I/II</td><td>Japão</td><td>2 a 3 doses</td></tr>
</table>

Detalhes dos ensaios clínicos	Trata-se de um estudo de fase I / II, de centro único, registrado sob o número NCT04527081, randomizado, aberto e não controlado para avaliar a segurança e a imunogenicidade em 30 voluntários com a administração de um tipo de dose (2mg), por via intramuscular, de AG0302-Covid19 em adultos saudáveis com 20 a 65 anos em três tipos de grupos: o grupo A será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de duas semanas, o grupo B será composto por 10 voluntários com a administração de duas doses com intervalo de quatro semanas e grupo C será composto por 10 voluntários com a administração de duas três doses com intervalo de quatro semanas entre as doses. O estudo está sendo realizado no Japão e iniciou em 31/08/2020.
Publicações até o momento	Informação não encontrada
Outras informações	Informação não encontrada

14	**Instituto Finlay de Vacunas**		
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Instituto Finlay de Vacunas		
País	Cuba		
Nome da(s) vacina(s)	FINLAY-FR-1, Soberana 01		
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica		
Fase de desenvolvimento	Fase I/II		
Registros dos ensaios clínicos	RPCEC0000033	Fase I/II	Cuba	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	Trata-se de ensaio clínico randomizado de fase I/II, registrado sob o número RPCEC00000332, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata FINLAY-FR-1 contra Sars-CoV-2, administrada por via intramuscular em duas doses em 676 voluntários saudáveis com idade entre 19 e 80 anos. Estudo será realizado em Cuba e estima recrutar 676 voluntários saudáveis. Outras informações: Em 26/08/2020, o Instituto Finlay informou que o recrutamento dos 40 participantes do ensaio de Fase I estava concluído e que os participantes passavam bem após 48 horas da administração[161].		
Publicações até o momento	Informação não encontrada		
Outras informações	Informação não encontrada		

15	**Serum Institute of India Pvt Ltd**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Serum Institute of India Pvt Ltd, Accelagen Pty Ltd, SpyBiotech			
País	Índia			
Nome da(s) vacina(s)	RBD Sars-CoV-2 HBsAg VLP vaccine			
Plataforma tecnológica	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	ANZCTR 12620000817943p	Fase I/II	Austrália	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/II (ANZCTR 12620000817943p) refere-se a um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada			

	por via intramuscular em regime de 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis entre 18 e 79 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 22/08/2020 e estima incluir 280 participantes na Austrália.
Publicações até o momento	Informação não encontrada
Outras informações	Informação não encontrada

<table>
<tr><th>16</th><th colspan="4"><u>CureVac AG</u></th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">CureVac AG</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">Alemanha</td></tr>
<tr><td>Nome da vacina</td><td colspan="4">CVnCoV</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Ácido Nucléico (RNA)</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase II</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04515147
PER-054-20</td><td>Fase II</td><td>Peru e Panamá</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>NCT04449276</td><td>Fase I</td><td>Bélgica e Alemanha</td><td>1 e 2 doses</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">O estudo de fase II, registrado sob os números NCT04515147 e PER-054-20, refere-se a um ensaio para confirmação de dose, controlado, parcialmente cego para o observador, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular em 1 ou 2 doses (0 e 28 dias), em adultos saudáveis acima de 18 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 28/09/2020 e estima incluir 691 participantes no Panamá e no Peru.
O estudo de fase I (NCT04449276) refere-se a um ensaio para determinação de dose, parcialmente cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses, em adultos com idade entre 18 e 60 anos. O recrutamento iniciou em 18/06/2020 e estima incluir 284 participantes na Bélgica e na Alemanha.
Outras informações:
Em 20/07/2020, a empresa anuncia parceria com a GSK para desenvolvimento de vacinas e anticorpos monoclonais. A CureVac será responsável pelo desenvolvimento pré-clínico e clínico por meio dos ensaios da Fase I desses projetos, após os quais a GSK será responsável pelo desenvolvimento e comercialização[162].</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td colspan="4">Em 23/10/2020, foi disponibilizado em formato de preprint[163] um manuscrito com resultados do estudo pré-clínico cujos dados descreveram a imunogenicidade e eficácia protetora de CVnCoV em camundongos e hamsters. Esta vacina foi projetada para expressão máxima de proteínas e ativação imunológica balanceada. O CVnCoV é composto de nanopartículas de lipídios (LNP) não modificadas quimicamente e a sequência de mRNA produzida por engenharia genética codifica a proteína S de comprimento total com duas mutações de prolina (S-2P). Dentre os resultados, obteve-se a indução de uma resposta imune balanceada após a injeção de CVnCoV que não exibiu uma tendência para IFN γ ou IL4, IL-5 e IL-13, indicativos de uma resposta TH1 e TH2, respectivamente e baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-06 e IF α). A fim de determinar o impacto da</td></tr>
</table>

	imunização, foram administradas duas doses nos dias d0/d28, d7/d28, d14/d28 ou d21/d28. As doses foram de 0,25 µg, 1 µg ou 4 µg. Portanto como resultados, demonstrou-se a produção de uma forte resposta imune com altos títulos de anticorpos neutralizantes em camundongos e hamsters, bem como uma robusta resposta celular de T CD4+ e T CD8+. De acordo com os autores, um ponto de suma importância foi a proteção pulmonar de hamsters quando desafiados com Sars-CoV-2. Além disso, foi avaliado o agravamento da doença pela administração da vacina e não foi encontrada nenhuma evidência quanto o aumento da replicação viral ou inflamação exacerbada, bem como nenhum dano causado pelo vírus em órgãos alvos avaliados. Os autores concluem que a partir dos dados apresentados, a candidata à vacina CVnCoV demonstra fortes evidências de um perfil de segurança favorável e de ação contra Sars-CoV-2.
Outras informações	Em 04/09/2020, o Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa (BMBF) informa que irá repassar à empresa, 252 milhões de euros para apoiar o desenvolvimento de sua vacina candidata Covid-19[164]. Participação em iniciativa global de acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility.*

17	**Research Institute for Biological Safety Problems**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Research Institute for Biological Safety Problems, National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan			
País	Cazaquistão			
Nome da(s) vacina(s)	QAZCovid-IN®-Covid-19			
Plataforma tecnológica	Vírus Inativado (vacina inativada)			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04530357	Fase I/II	Cazaquistão	1 e 2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/II, registrado sob o código NCT04530357, caracteriza-se, em sua fase II, como um ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 ou 2 doses (0 e 21 dias), em pessoas com idade acima de 18 anos. A fase I refere-se a um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, aceitabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 2 doses, com intervalo de 21 dias entre as doses, em pessoas com idade entre 18 e 50 anos. O estudo iniciou o recrutamento em 19/09/2020 e estima incluir 244 participantes no Cazaquistão.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Um laboratório em Almaty concluiu os testes pré-clínicos da vacina chamada QazCovid-in, que demonstrou ser segura para testes adicionais em humanos[143].			

18	<u>**Sanofi Pasteur**</u>			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline (GSK), Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)			
País	França			
Nome da(s) vacina(s)	Informação não encontrada			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04537208	Fase I/II	Estados Unidos	1 e 2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/II (NCT04537208) refere-se a um ensaio clínico randomizado, quadruplo-cego, controlado por placebo, para avaliar imunogenicidade e segurança da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0 e 21 dias), em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento iniciado em 03/09/2020 está em andamento e estima incluir 440 participantes nos Estados Unidos.			
Publicações até o momento	Em 14/10/2020, foi disponibilizado em formato *preprint*[165]um manuscrito com os resultados de um estudo pré-clínico realizado com modelo animal de camundongos e de primatas não humanos. Os inúmeros construtos de mRNA que expressam várias conformações estruturais da proteína S, incluindo tipo selvagem (WT), um pré-fusão mutante estabilizado (2P), um mutante do local de clivagem da furina (GSAS) e uma forma mutante dupla (2P / GSAS), foram testadas em um modelo animal pré-clínico quanto à sua capacidade de induzir anticorpos neutralizantes (nAbs). O candidato principal 2P / GSAS foi avaliado em estudos de variação de dose em camundongos e macacos *Cynomolgus*. A formulação da vacina 2P / GSAS foi a selecionada e designada MRT5500, que eliciou anticorpos neutralizantes (nAbs) potentes que foram mensurados em dois tipos de ensaios de neutralização. Em camundongos, quatro diferentes concentrações de doses foram avaliadas; 0 µg,2 µg, 1 µg, 5 µg e 10 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas doses, administradas com três semanas de intervalo. A candidata MRT5500 induziu concentrações de anticorpos de ligação dependentes de dose e anticorpos neutralizantes específicos para a proteína *spike* do Sars-CoV-2. Ocorreu 100% de soroconversão observada em todas as concentrações de dose após administração de uma única dose, e um novo aumento nos títulos foi observado após uma segunda administração de dose. Títulos de anticorpos neutralizantes foram observados em todos as concentrações de dose após receber o regime de administração de duas doses. Nos grupos de dose mais alta (5 µg e 10 µg), os títulos foram detectados após uma administração de MRT5500 e foram mais pronunciados após a segunda administração. Em primatas não humanos (NHPs), três concentrações de dose foram avaliadas; 15 µg, 45 µg e 135 µg por dose, usando um esquema de vacinação de duas administrações, com três semanas de intervalo. A potência do MRT5500 foi avaliada por dois tipos de ensaios de neutralização: neutralização de pseudovírus e micro-neutralização. Após a primeira administração, a maioria dos NHPs desenvolveu anticorpos neutralizantes reativos à proteína *spike* do Sars-CoV-2 e esses títulos de			

	anticorpos foram ainda maiores após a segunda administração com 100% dos NHPs, atingindo concentrações significativamente mais elevadas que as concentrações de soros convalescentes humanos no dia 35. Além disso, foi demonstrado que camundongos imunizados com MRT5500 e primatas não humanos exibiram uma resposta de células T polarizada por Th1 contra Sars-CoV-2. Um dos principais achados deste estudo é o potencial da candidata à vacina MRT5500 em induzir anticorpos neutralizantes contra o Sars-CoV-2. Portanto, os dados apresentados posicionam MRT5500 como uma candidata à vacina viável para a fase clínica de desenvolvimento.
Outras informações	O governo americano pagará à Sanofi e à GSK até US $ 2,1 bilhões para acelerar o desenvolvimento clínico e a fabricação de sua candidata à vacina. A Sanofi espera iniciar o estudo fase III até o final de 2020. Paralelamente, a Sanofi e a GSK estão direcionando a atenção na produção do antígeno e adjuvante com estimativa de produzir 1 bilhão de doses por ano[166]. Em 18/09/2020, a Sanofi e a GSK finalizam acordo de compra antecipada com a Comissão Europeia (CE) para o fornecimento de até 300 milhões de doses da vacina Covid-19, quando aprovada pelos órgãos regulatórios competentes. A UE fornecerá financiamento inicial para apoiar o aumento das capacidades de fabricação da Sanofi e GSK em solo europeu. O antígeno e as doses finais da vacina serão fabricados em países europeus, alavancando as unidades industriais da Sanofi e GSK na Bélgica, Itália, Alemanha e França[167]. Em 22/09/2020, a Sanofi e a GSK assinam acordo com o Governo do Canadá para o fornecimento de até 72 milhões de doses da vacina Covid-19 com adjuvante, a partir de 2021[168]. Participação em iniciativa global de fomento: Esta é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*" (OWS).

19	**Merck Sharp & Dohme Corp**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Merck Sharp & Dohme Corp, Batavia Biosciences, IAVI			
País	Estados Unidos			
Nome da(s) vacina(s)	V-591			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase I/II			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04498247	Fase I/II	Estados Unidos, Áustria e Bélgica	1 e 2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo de fase I/II (NCT04498247) refere-se a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina, administrada por via intramuscular, em esquema de 1 e 2 doses (0, 56 ou 168 dias), em adultos maiores de 18 anos. O recrutamento iniciado em 27/08/2020 está em andamento e estima incluir 260 participantes nos Estados Unidos, Áustria e Bélgica.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			

Outras informações	Participação em iniciativa global de fomento: Esta é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*"(OWS).

Vacinas em estágio de desenvolvimento clínico – fase I

1	**Imperial College London**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Imperial College London, VacEquity Global Health (VGH)			
País	Reino Unido			
Nome da vacina	saRNA/COVAC-1			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (RNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	ISRCTN17072692 EudraCT2020-001646-20	Fase I	Reino Unido	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrados sob os códigos ISRCTN17072692/ EudraCT2020-001646-20, referem-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança da vacina candidata COVAC-1, em 320 voluntários saudáveis, com idades entre 18 e 45 (para aumento e avaliação da dose) e 18-75 anos (para avaliação de segurança expandida), no Reino Unido. O recrutamento foi iniciado em 16/06/2020 e está em andamento.			
Publicações até o momento	Em 09/07/2020 foi publicado um artigo, no periódico[169] *Nature* , com os resultados de um estudo pré-clínico de uma candidata à vacina com um RNA auto amplificador, que codifica a proteína *spike* Sars-CoV-2 encapsulada dentro de uma nanopartícula lipídica (LNP) como vacina. Estudos anteriores com MERS e SARS elucidaram a necessidade de estabilizar proteínas *spike* do coronavírus em sua conformação pré-fusão, a fim de servir como imunógeno da vacina. Derivado de um genoma de alfavírus, o RNA auto amplificador (saRNA) codifica a replicase alfaviral e um gene de interesse (GOI), que permite a replicação do RNA quando no citoplasma. O saRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) é uma plataforma altamente relevante para a produção de vacinas no contexto de uma pandemia global, pois é possível codificar qualquer antígeno de interesse e requer uma dose mínima em comparação ao RNA mensageiro (mRNA). O primeiro RNA terapêutico, formulado no LNP, foi aprovado em 2018 e estabeleceu o precedente para a segurança clínica do RNA formulado pelo LNP. Neste estudo, comparou-se a imunogenicidade do saRNA que codifica a proteína *spike* do Sars-CoV-2 estabilizada com pré-fusão encapsulada em LNP em camundongos em fase pré-clínica à resposta imune gerada por uma infecção natural em pacientes com Covid-19 recuperados. Foram caracterizadas ambas as respostas: humoral e celular, bem como a capacidade de neutralização de um vírus pseudotipado e do tipo selvagem Sars-CoV-2. Sobre os resultados na produção de anticorpos Th-1 contra Sars-CoV-2: todos os camundongos vacinados com saRNA LNP, mesmo o grupo de 0,01 µg, apresentaram maiores quantidades de IgG específica para Sars-CoV-2 em comparação com os pacientes que se recuperaram da Covid-19. É importante ressaltar que as imunizações de pDNA e saRNA LNP induziram uma resposta			

	influenciada por Th1 em camundongos. Sobre os resultados na produção de anticorpos neutralizantes de pseudo e o tipo selvagem de Sars-CoV-2: tanto os camundongos quanto os pacientes têm correlações positivas entre o nível de anticorpos e a neutralização viral, com R^2 = 0,88 e 0,87 e p <0,0001 e = 0,0007 (regressão linear), respectivamente, indicando que altos títulos de anticorpos permitem uma neutralização viral mais eficiente. Nenhum aprimoramento dependente de anticorpo (ADE) foi observado. Respostas celulares e de citocinas ao saRNA LNP Sars-CoV-2: observou-se altas respostas celulares, como caracterizado pela produção de IFN-γ, após re-estimulação com peptídeos Sars-CoV-2. Desta forma, os dados fornecem informações sobre o desenho da vacina e a avaliação da imunogenicidade para permitir uma rápida tradução para a fase clínica.
Outras informações	Estabelecido apoio da *Morningside Ventures*, a *VacEquity Global Health* (VGH) é uma iniciativa que dispensará *royalties* e cobrará apenas o preço de custo da vacina candidata do *Imperial College* no Reino Unido e em países de baixa renda, a fim de acelerar a distribuição global e apoiar novas pesquisas[170].

2	**Symvivo Corporation**		
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Symvivo Corporation, Nucleus Networks		
País	Canadá		
Nome da vacina	bacTRL-Spike		
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (DNA)		
Fase de desenvolvimento	Fase I		
Registros dos ensaios clínicos	NCT04334980	Fase I	- Austrália	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob o código NCT04334980, refere-se a ensaio clínico randomizado, cego para o observador e controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata bacTRL-Spike, administrada por via oral, em 12 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália. O estudo iniciou em 10/2020 e o recrutamento está em andamento.		
Publicações até o momento	Informação não encontrada		
Outras informações	Em 20/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo serviços de consultoria e financiamento no valor de até US$ 2,8 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do *National Research Council* (NRC IRAP) para apoiar o avanço clínico da bacTRL- Spike ™, a vacina de DNA oral, estável à temperatura ambiente, da empresa[171].		

3	**Academy of Military Medicine | Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA)**
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Academy of Military Medicine,Academy of Military Science of the Chinese People's Liberation Army (PLA), Walvax Biotechnology, Suzhou Abogen Biosciences
País	China

Nome da vacina	ARCoV			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (RNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	ChiCTR2000034112	Fase I	China	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (ChiCTR2000034112), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata ARCoV, em 56 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 80 anos, na China. O estudo foi previsto para iniciar em 25/06/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado.			
Publicações até o momento	Em 23/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico *Cell*[172] , com os resultados de um ensaio pré-clínico, *in vitro* e *in vivo,* do desenvolvimento de um mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP) que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) do Sars-CoV-2 como um candidato à vacina, a qual recebeu o nome de ARCoV. A proteína RBD, expressa a partir do mRNA, reteve alta afinidade para ECA2 humana recombinante e inibiu funcionalmente a entrada de um pseudovírus que expressa a proteína Sars-CoV-2 S em células Huh7. Em seguida, os autores avaliaram a capacidade de entrega in vivo da ARCoV em camundongos. Os resultados do ensaio indicaram que a expressão do RBD Sars-CoV-2 foi detectada em amostras de músculo de camundongos inoculados com ARCoV, que estavam, principalmente, com monócitos positivos para CD11b, bem como macrófagos positivos para CD163 e células dendríticas positivas para CD103. Como esperado, nenhuma expressão de RBD foi observada no tecido muscular de camundongos tratados com placebo-LNP. Ademais, a expressão do RBD Sars-CoV-2 foi abundante no fígado dos camundongos imunizados. Os resultados também mostraram que uma única imunização com ARCoV (2 e 30 ug) induziu a produção de anticorpos IgG específicos para RBD Sars-CoV-2. Notavelmente, uma segunda imunização com 2 ou 10 ug de ARCoV resultou na rápida elevação da IgG e anticorpos neutralizantes em camundongos, enquanto nenhum IgG específico para Sars-CoV-2 e anticorpos neutralizantes foram detectados no soro de camundongos vacinados com LNPs vazios. Como esperado, os soros de todos os camundongos vacinados mostraram uma capacidade neutralizante semelhante contra três cepas epidêmicas de Sars-CoV-2. Além disso, todos os camundongos vacinados com 30 mg de ARCoV mostraram níveis reduzidos de RNAs virais nos pulmões e nenhum RNA viral detectável na traqueia. Em seguida, a imunogenicidade da vacina foi avaliada em macacos cynomolgus (macaca *fascicularis*). Dois grupos (n = 10/grupo) foram imunizados com 100 ou 1.000 ug de ARCoV via i.m. e reforçada com a mesma dose 14 dias após a imunização inicial. O mesmo número de macacos (n = 10) foi vacinado com PBS (tampão) como placebo. Os anticorpos IgG específicos para Sars-CoV-2 foram prontamente induzidos no dia 14 após a imunização inicial, e a imunização de reforço resultou em um aumento notável nos títulos de IgG. Além disso, os resultados mostraram que as respostas de células T específicas para RBD Sars-CoV-2 foram estimuladas em monócitos do sangue periférico dos macacos vacinados. Os investigadores demonstraram que a formulação de mRNA-LNP é estável a 4 °C e 25 °C por pelo menos 7 dias.			
Outras informações	Informação não encontrada			

4	**Medicago Inc.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Medicago Inc.			
País	Canadá			
Nome da vacina	Informação não encontrada			
Plataforma tecnológica	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04450004	Fase I	Canadá	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04450004), refere-se a ensaio clínico randomizado, parcialmente cego, com variação de dose, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina candidata, administrada por via intramuscular, em 180 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, no Canada. O estudo ainda não iniciou o recrutamento, que estava previsto para julho de 2020.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	A capacidade de produção informada pela empresa é de 100 milhões de doses até 2021 e cerca de 1 bilhão de doses até 2023[173]. Em 23/10/2020, a empresa anuncia acordo para fornecer ao Governo do Canadá até 76 milhões de doses de sua vacina, após a aprovação pela agência governamental *Health Canada*. A Medicago receberá ainda do governo canadense, US$ 173 milhões para sua pesquisa de desenvolvimento de vacinas e para a construção de uma fábrica na cidade de Quebec[174].			

5	**Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Clover Biopharmaceuticals AUS Pty Ltd , GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)			
País	China			
Nome da vacina	SCB-2019			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04405908	Fase I	Austrália	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob o código NCT04405908, refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina candidata SCB-2019 em níveis de dose múltipla, administrada por via intramuscular, em150 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 75 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 19/06/2020 e o recrutamento está em andamento.			
Publicações até o momento	Em 24/09/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*[175] , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico que demonstrou que a vacina induziu imunidade protetora em primatas não-humanos. A imunização da vacina com AS03 (emulsão de óleo em água) ou CpG 1018 (agonista de TLR9) mais adjuvantes, administrada em duas doses (dias 0 e 21), induziu altos níveis de anticorpos			

	neutralizantes e respostas imunes celulares influenciadas por Th1 em modelos animais (ratos e macacos *rhesus*). Além disso, macacos *rhesus* imunizados com a vacina foram protegidos do desafio de Sars-CoV-2 em comparação com os controles, com base em observações clínicas e redução das cargas virais nos pulmões. Os autores concluem que a vacina e sua formulação com S-trimer pode ser um importante recurso para produção rápida e em escala de uma vacina segura e eficaz contra o Sars-CoV-2 e outros futuros vírus de RNA.
Outras informações	Participação em iniciativa global de acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility.*

6	**The University of Queensland**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	The University of Queensland, GlaxoSmithKline (GSK), Dynavax, CSL, Seqirus, Syneos Health, Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)			
País	Austrália			
Nome da vacina	Sars-CoV-2-Sclamp			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04495933 ACTRN12620000674932p ISRCTN 51232965	Fase I	Austrália	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04495933/ ACTRN12620000674932p/ ISRCTN 51232965, referem-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de escalonamento de dosagem, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata Sars-CoV-2-Sclamp, administrada por via intramuscular, em 216 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na Austrália. O estudo iniciou em 13/07/2020 e o recrutamento está em andamento.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Em 06/09/2020 foi assinado um acordo entre CSL (Indústria farmacêutica australiana) e o governo australiano para fornecer 51 milhões de doses da vacina da Universidade de Queensland para a Austrália, com primeiras doses programadas para liberação em meados de 2021[74]. Participação em iniciativa global de acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility.*			

7	**Vaxine Pty Ltd**
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Vaxine Pty Ltd, Flinders University , Medytox, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
País	Austrália
Nome da(s) vacina(s)	COVAX-19

Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04453852	Fase I	Austrália	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob o código NCT04453852, refere-se a ensaio clínico randomizado e controlado, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata COVAX-19, 40 em voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 65 anos, na Austrália. O estudo foi iniciado em 30/06/2020 e o recrutamento está em andamento. Em 02/07/2020, iniciou-se a fase I com 40 participantes da África do Sul.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Em 01/07/2020, a *Sypharma* firma parceria com a Vaxine para fabricação da vacina[176].			

8	**Medigen Vaccine Biologics Corp.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Medigen Vaccine Biologics Corp., Dynavax, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)			
País	Taiwan			
Nome da(s) vacina(s)	MVC-COV1901			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04487210	Fase I	Taiwan	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob o código NCT04487210, refere-se a ensaio clínico prospectivo, aberto, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata MVC-COV1901, em 45 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 50 anos, em Taiwan. O estudo foi previsto para iniciar em 07/10/2020 e o recrutamento está em andamento.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

9	**Institute Pasteur**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Institute Pasteur, Themis BIO|Merck Sharp & Dohme Corp, University of Pittsburg Center for Vaccine Research			
País	França			
Nome da(s) vacina(s)	TMV-083			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04497298	Fase I	França / Bélgica	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob o código NCT04497298, refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata TMV-083, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na França e Bélgica. O estudo foi			

	previsto para iniciar em 10/08/2020 e o recrutamento está em andamento.
Publicações até o momento	Informação não encontrada
Outras informações	Participação em iniciativas global de acesso: Esta vacina faz parte do portfólio da iniciativa COVAX *Facility.*

10	**Adimmune Corporation**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Adimmune Corporation			
País	Taiwan			
Nome da(s) vacina(s)	AdimrSC-2f			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04522089	Fase I	Taiwan	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob o código NCT04522089, refere-se a ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata AdimrSC-2f, em 70 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 60 anos, em Taiwan. O estudo foi previsto para iniciar em 24/08/2020 e o recrutamento está em andamento.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

11	**Reithera Srl.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	ReiThera Srl., LeucoCare AG., Belgian Univercells S.A			
País	Itália			
Nome da(s) vacina(s)	GRAd-COV2			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral não replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04528641 EudraCT 2020-002835-31	Fase I	Itália	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I, registrado sob os códigos NCT04528641/EudraCT2020-002835-31, referem-se a ensaio clínico aberto, com escalonamento de dose para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina candidata GRAd-COV2, administrada por via intramuscular, em 90 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65 a 85 anos, na Itália O estudo foi previsto para iniciar em 10/08/2020 e o recrutamento está em andamento.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Em abril de 2020, as empresas ReiThera Srl. (Roma), Leukocare AG (Munique) e a Univercells S.A. (Bruxelas), anunciam uma colaboração estratégica para o desenvolvimento e fabricação em grande escala de uma nova vacina baseada em vetor adenovírus contra a Covid-19. Paralelamente ao desenvolvimento clínico, o consórcio começará a fabricar e armazenar a vacina. Utilizando esses processos em escala			

	piloto, espera-se que, aproximadamente, 6 milhões de doses da vacina estejam disponíveis no início de 2021[177].

<table>
<tr><th>12</th><th colspan="4">West China Hospital of Sichuan University</th></tr>
<tr><td>Desenvolvedor(es)/parceiro(s)</td><td colspan="4">West China Hospital of Sichuan University, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC), Zhejiang University</td></tr>
<tr><td>País</td><td colspan="4">China</td></tr>
<tr><td>Nome da vacina</td><td colspan="4">Sf9 Cell</td></tr>
<tr><td>Plataforma tecnológica</td><td colspan="4">Vacina baseada em subunidade proteica</td></tr>
<tr><td>Fase de desenvolvimento</td><td colspan="4">Fase I</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Registros dos ensaios clínicos</td><td>NCT04530656</td><td>Fase I</td><td>China</td><td>2 ou 3 doses</td></tr>
<tr><td>ChiCTR2000037518</td><td>Fase I</td><td>China</td><td>2 ou 3 doses</td></tr>
<tr><td>Detalhes dos ensaios clínicos</td><td colspan="4">O estudo clínico fase II, registrado sob os códigos NCT04530656 e CTR2000037518, refere-se a ensaio randomizado, cego, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina candidata Sf9 Cell, em 168 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. com início previsto para 28/08/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado.</td></tr>
<tr><td>Publicações até o momento</td><td colspan="4">Em 29/07/2020, foi publicado um artigo, no periódico Nature[178], com os resultados de um ensaio pré-clínico de uma vacina recombinante, que compreende os resíduos 319-545 S-RBD (domínio de ligação presente na proteína S) que são capazes de induzir uma forte resposta de anticorpo funcional em camundongos, coelhos e primatas não humanos (macaca mulatta) quando imunizados em 7 ou em 14 dias após uma dose única injeção. Nos soros dos animais imunizados foi possível observar que houve um bloqueio na ligação de RBD ao receptor de angiotensina 2, que está expresso na superfície celular, impedindo a infecção pelo pseudovírus Sars-CoV-2 e Sars-CoV-2 vivo in vitro. É importante ressaltar que a vacinação também forneceu proteção em primatas não humanos contra o desafio de Sars-CoV-2 in vivo. Os anticorpos específicos para RBD elevados também foram encontrados no soro de pacientes com Covid-19. Várias vias imunológicas e linfócitos T CD4+ foram implicados na indução da resposta de anticorpos à vacina. Dentre outros achados deste estudo estão: que os anticorpos compartilharam epítopos de ligação comuns aos encontrados em pacientes infectados; que há uma forte atividade neutralizante viral associado a uma boa resposta humoral; que uma vacina com adjuvantes simples, como Alum, podem aumentar ainda mais a resposta imunológica; que mesmo em regime de dose única da vacina já é possível gerar um excelente nível de atividade de neutralização viral; que a vacina pode proteger não humanos primatas do desafio vivo de Sars-CoV-2. Essas descobertas destacam a importância do domínio S-RDB (domínio de ligação ao receptor) no desenho da vacina Sars-CoV-2 e fornece a justificativa para o desenvolvimento de uma vacina protetora, por meio da indução de anticorpos contra o domínio RBD.</td></tr>
<tr><td>Outras informações</td><td colspan="4">Informação não encontrada</td></tr>
</table>

13	COVAXX / United Biomedical Inc., Asia			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	United Biomedical Inc., Asia, Covaxx COVAXX, Ministry of Health and Welfare Taiwan/University of Nebrasca Medical Center (UNMC)/ Diagnósticos da América SA (DASA)			
País	Taiwan			
Nome da vacina	UB-612			
Plataforma tecnológica	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04545749	Fase I	Taiwan	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04545749), refere-se a ensaio clínico aberto, de escalonamento de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de doses crescentes da vacina candidata UB-612 em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 20 e 55 anos, em Taiwan, com início em 25/09/2020 e recrutamento em andamento.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	A COVAXX estabeleceu uma plataforma de fabricação comprovada, de alto volume e baixo custo e pode continuar o escalonamento para expandir a capacidade produtiva. Após o licenciamento e aprovação de sua candidata à vacina, a empresa planeja ter 100 milhões de doses produzidas até o primeiro trimestre de 2021[179]. No Brasil, a Federação das Indústrias de Minas Gerais (Fiemg), o laboratório Diagnósticos da América (Dasa), o grupo de saúde Mafra, a MRV, a Localiza Hertz e o Banco Inter irão contribuir com R$ 30 milhões para o desenvolvimento de estudo clínico para validar a vacina. Os estudos clínicos serão conduzidos no Brasil pelo laboratório Dasa. A previsão é que o protocolo do estudo seja submetido à Anvisa em dezembro de 2020[180].			

14	Vaxart, Inc.			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Vaxart, Inc., Emergent BioSolutions			
País	Estados Unidos			
Nome da vacina	VXA-CoV2-1			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral não replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04545749	Fase I	EUA	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04563702), refere-se a ensaio clínico aberto de variação de dose para determinar a segurança e imunogenicidade, para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata VXA-CoV2-1, administrada por via oral, 48 voluntários saudáveis, com idade entre 18 a 54 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 28/09/2020 e o recrutamento está em andamento.			
Publicações até o momento	Em 06/09/2020, foi disponibilizado, em formato de *preprint*[181] , um manuscrito com resultados preliminares de um estudo pré-clínico a partir de conhecimentos prévios sobre a tecnologia de vacina baseada em adenovírus e com via de administração oral, na qual induz tanto a			

	imunidade na mucosa quanto a sistêmica em humanos. Neste estudo, foi investigada a imunogenicidade de quatro candidatas a vacinas de adenovírus, no qual elas podem expressar antígenos das sequências totais (rAd-S) ou parciais das proteínas *spike* e do nucleocapsídeo, em modelo animais de ratos. Foi demonstrado que, em comparação com a expressão do domínio S1 ou um antígeno da *spike* estabilizado, o antígeno da *spike* do tipo selvagem de comprimento total (rAd-S) induz anticorpos neutralizantes significativamente mais elevados perifericamente e nos pulmões, quando a vacina é administrada por via mucosa. Antígeno-específico de células T CD4+ e CD8+ foram induzidas por esta vacina candidata líder em doses baixas e altas. A variedade que é caracterizada pelo comprimento total do antígeno da proteína Spike (rAd-S) mais a construção de adenovírus de nucleocapsídeo foram priorizadas para desenvolvimento clínico.
Outras informações	Em 14/10/2020, a empresa comunica em *press release* que os resultados do estudo pré-clínico de sua candidata a vacina em hamsters demonstram que todos os hamsters que receberam duas doses orais da vacina, em um intervalo de quatro semanas, não apresentaram perda de peso sistêmica, em contraste com os animais não vacinados, um indicador de proteção contra a doença neste modelo animal[182]. Participação em iniciativa de fomento: Esta é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*"(OWS) - A vacina da Vaxart recebeu financiamento para realizar os estudos preliminares em primatas por meio da OWS[183].

15	**Beijing Wantai Biological Pharmacy**		
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Beijing Wantai Biological Pharmacy, Jiangsu Provincial Center For Disease Control and Prevention (CDC)		
País	China		
Nome da vacina	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1		
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral replicante		
Fase de desenvolvimento	Fase I		
Registros dos ensaios clínicos	ChiCTR2000037782	Fase I	China	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (ChiCTR2000037782), refere-se a ensaio clínico randomizado, controlado por placebo para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, em 60 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e menores de 60 anos, na China. O estudo foi previsto para iniciar em setembro de 2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado.		
Publicações até o momento	Informação não encontrada		
Outras informações	Informação não encontrada		

16	University Hospital Tuebingen			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	University Hospital Tuebingen			
País	Alemanha			
Nome da vacina	IMP CoVac-1			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em subunidade proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04546841	Fase I	Alemanha	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04546841), refere-se a ensaio clínico para investigar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata IMP CoVac-1, administrada por via subcutânea, em 36 voluntários sem infecção prévia ou atual por Sars-CoV-2, com idade acima de 18 anos, na Alemanha. O início do estudo foi previsto para setembro de 2020, mas o recrutamento não foi iniciado.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

17	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, German Center for Infection Research, Philipps University, Marburg Medical Center, Ludwig-Maximilians, University of Munich			
País	Alemanha			
Nome da vacina	MVA-SARS-2-S			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral não replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04569383	Fase I	Alemanha	2 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04569383), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina candidata MVA-SARS-2-S e caracterizar sua imunogenicidade, em 30 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, na Alemanha. O estudo foi previsto para iniciar em outubro de 2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

18	ImmunityBio, Inc.			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	ImmunityBio, Inc., NantKwest Cellular Therapies			
País	Estados Unidos			
Nome da vacina	hAd5-Covid-19			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral não replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase Ib			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04591717	Fase Ib	EUA	2 doses

Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04591717), refere-se a ensaio clínico, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade, com escalonamento de doses, da vacina candidata hAd5-S-Fusion + N-ETSD, em 35 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos, nos EUA. O estudo foi iniciado em 19/10/2020 e o recrutamento está em andamento.
Publicações até o momento	Informação não encontrada
Outras informações	Em um acordo anunciado em 24/08/2020, a ImmunityBio, Inc. e sua afiliada NantKwest, Inc. Informam que irão compartilhar igualmente os custos de desenvolvimento, fabricação, marketing e comercialização da vacina candidata[184]. Participação em iniciativa de fomento: Esta é uma das vacinas contempladas pelo "*Operation Warp Speed*"(OWS).

19	**Merck Sharp & Dohme Corp**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Merck Sharp & Dohme Corp			
País	Estados Unidos			
Nome da vacina	V590			
Plataforma tecnológica	Vacina baseada em vetor viral replicante			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04569786	Fase I	EUA	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04569786), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança e imunogenicidade de V590, em 252 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, nos EUA. O estudo foi previsto para iniciar em 02/11/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

20	**Entos Pharmaceuticals**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Entos Pharmaceuticals, Cytiva, Canadian Institutes of Health Research (CIHR)			
País	Canadá			
Nome da vacina	Covigenix VAX-001			
Plataforma tecnológica	Ácido Nucléico (DNA)			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínico	NCT04591184	Fase I	Canadá	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04591184), refere-se a ensaio clínico controlado por placebo, randomizado, cego para observador, com variação de dose, para avaliar a segurança, reatogenicidade, imunogenicidade e eficácia da vacina candidata Covigenix VAX-001, em 72 voluntários saudáveis, de 18 a menores de 55 anos e de 65 a menores de 85 anos de idade, no Canadá, com início previsto para o mês de novembro de			

	2020.
Publicações até o momento	Informação não encontrada
Outras informações	Em 23/10/2020, a empresa anuncia que está recebendo consultoria serviços e financiamento no valor de até US $ 5 milhões do governo canadense, por meio do Programa de Assistência à Pesquisa Industrial do Conselho Nacional do Canadá (NRC IRAP) para o desenvolvimento de vacinas candidatas Covid-19 com tecnologia nacional[185].

21	**Beijing Minhai Biotecnology Co.**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Beijing Minhai Biotecnology Co., Shenzhen Kangtai Biological Products Co.,Ltd., Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (CDC)			
País	China			
Nome da vacina	Informação não encontrada			
Plataforma tecnológica	Vírus Inativado (vacina inativada)			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	ChiCTR2000038804	Fase I	China	2 ou 3 doses
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (ChiCTR2000038804), refere-se a ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado paralelamente, para avaliar a segurança e imunogenicidade de vacina candidata inativada de Sars-CoV-2 (Vero Cell), em 180 voluntários saudáveis, com 18 anos ou mais de idade, na China. O estudo estava previsto para iniciar em 07/10/2020, mas o recrutamento ainda não foi iniciado.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			
Outras informações	Informação não encontrada			

22	**Chulalongkorn University**			
Desenvolvedor(es)/parceiro(s)	Chulalongkorn University, National Vaccine Institute (NVI), National Research Council of Thailand			
País	Tailândia			
Nome da vacina	ChulaCov19			
Plataforma tecnológica	Subunidade Proteica			
Fase de desenvolvimento	Fase I			
Registros dos ensaios clínicos	NCT04566276	Fase I	Tailândia	1 dose
Detalhes dos ensaios clínicos	O estudo fase I (NCT04566276), refere-se a ensaio clínico para avaliar a segurança, tolerabilidade e reatividade à vacina candidata ChulaCov19, em diferentes dosagens, administrada por via intramuscular, em 96 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 55 anos e 65-75 anos, na Tailândia. O estudo está previsto para iniciar em janeiro de 2021.			
Publicações até o momento	Informação não encontrada			

Outras informações	Informação não encontrada

NOTAS FINAIS

Diante do dinamismo do cenário, bem como da rápida evolução das evidências e pesquisas científicas, pretende-se dar continuidade ao acompanhamento do panorama global de vacinas contra Sars-CoV-2, atualizando periodicamente o presente Relatório Técnico, com inserção de novas informações técnicas, científicas e estratégicas.

REFERÊNCIAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265–9.

2. Bregu M, Draper SJ, Hill AVS, Greenwood BM. Accelerating vaccine development and deployment: report of a Royal Society satellite meeting. Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci. 2011 Oct 12;366(1579):2841–9.

3. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. J Biosci. 2020 Dec 1;45(1).

4. United States. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Definition of preclinical study - Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/preclinical-study

5. Amesh A. Adalja, Matthew Watson, Matthew Watson, Matthew Watson. Vaccine Platforms: State of the Field and Looming Challenges. Johns Hopkins. Gloomberg School of Public Health. Center for Health Security. [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 8]. Available from: https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2019/190423-OPP-platform-report.pdf

6. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 2020 Sep 4;20(10):615–32.

7. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet].

[cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

8. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.

10. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Resolução Normativa Nº 21, de 15 de junho de 2018. Dispõe sobre normas para atividades de uso comercial de Microrganismos Geneticamente Modifi. 2018.

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.

12. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Efficacy Guidelines. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 8]. Available from: https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e. 2020.

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 415, de 26 de agosto de 2020. Define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pósregistro de medicamentos e produtos bi. 2020.

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 78/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA - Orientações quanto à submissão de documentação técnica para análise pela Anvisa, relacionada a vacinas para a prevenção da Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-novo-modo-de-submissao-para-analise-de-vacina/orientacoes-para-submissao-de-documentacao-de-vacinas-para-covid-19.pdf

17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Informe à Sociedade [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_Conep_sobre_2019-nCoV.pdf

18. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Orientações para condução de pesquisas e atividades dos CEP durante a pandemia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/normativas-conep?view=default

19. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013 [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma_Operacional_n_001-2013_Procedimento_Submisso_de_Projeto.pdf

20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010.

21. Brasil. Secretaria-Geral da Presidência da República. Imprensa Nacional. Relacionados ao Coronavírus. [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: https://www.in.gov.br/servicos/diario-oficial-da-uniao/relacionados-ao-coronavirus

22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução SE/CMED nº 2 de 05 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da. 2004.

23. Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011.

24. Brasil. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de . 2011.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 2014.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Relatório Técnico nº 1/2016. Critérios para orientar o processo de decisão para in [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/05/relatorio-01-criterios-orientar-decisao-vacina-dengue.pdf

27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria GAB/SVS nº 28, de 3 de setembro de 2020. Institui a Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis. 2020.

28. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos.

Portfólio de Vacinas. [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 17]. Available from: https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/portfolio-de-vacinas

29. Instituto Butantan. Vacinas. [Internet]. Available from: http://www.butantan.gov.br/soros-e-vacinas/vacinas

30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Avanços e desafios no complexo industrial em produtos para a saúde. 2017.

31. London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

32. Milken Institute. Covid-19 Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tblEzPQS5fnc0FHYR/viweyymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z

33. BioRender. COVID-19 Vaccine and Therapeutic Drugs Tracker [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: https://biorender.com/covid-vaccine-tracker

34. BioWorld. Biopharma products in development for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Oct 21]. Available from: https://www.bioworld.com/COVID19products

35. Gavi The Vaccine Alliance. Responding to COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: https://www.gavi.org/covid19

36. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Our portfolio [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://cepi.net/research_dev/our-portfolio/

37. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim de Ética em Pesquisa. [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/publicacoes-conep?view=default

38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coronavírus. Conheça as ações da Anvisa para enfrentamento da pandemia. [Internet]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus

39. Ministério da Saúde. Coronavírus: profissionais e gestores de saúde [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor#evidencias-cientificas

40. Cortellis. Clarivate Analytics [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do

41. World Health Organization. COVAX: Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2020.

42. United States. Department of Health & Human Services. HHS.gov coronavirus. Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed. [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://www.hhs.gov/coronavirus/explaining-operation-warp-speed/index.html

43. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Vacina nacional de Bio-Manguinhos/Fiocruz para novo coronavírus entrará em estudo pré-clínico [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 9]. Available from: https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1829-vacina-nacional-de-bio-manguinhos-fiocruz-para-novo-coronavirus-entrara-em-estudo-pre-clinico

44. Instituto René Rachou. Pesquisadores da Fiocruz Minas estão envolvidos no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus – Fiocruz Minas [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisadores-da-fiocruz-minas-estao-envolvidos-no-desenvolvimento-de-uma-vacina-contra-o-coronavirus/

45. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Biotecnologia é usada para formular vacina contra COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: https://namidia.fapesp.br/biotecnologia-e-usada-para-formular-vacina-contra-covid-19/227406

46. Jornal da USP. Vacina em desenvolvimento na USP usa partícula semelhante ao coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: https://jornal.usp.br/atualidades/vacina-contra-coronavirus-em-desenvolvimento-na-usp-e-diferente-da-americana/

47. AGÊNCIA FAPESP. Cientistas brasileiros estão desenvolvendo vacina contra novo coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14]. Available from: https://agencia.fapesp.br/cientistas-brasileiros-estao-desenvolvendo-vacina-contra-novo-coronavirus/32743/

48. Jornal da USP. Vacina em spray, com aplicação no nariz, será testada contra a covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 6]. Available from: https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-em-spray-com-aplicacao-no-nariz-sera-testada-contra-a-covid-19/

49. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Chamadas Públicas. Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas cons [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=encerradas&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=9382

50. World Health Organization. World report on knowledge for better health: strengthening health systems. [Internet]. 2004. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058

51. Sá Carvalho M, De Lima LD, Coeli CM. Fast-track for COVID-19 at CSP. Cad Saude Publica. 2020 Aug 1;36(8):1–4.

52. Leite MPFR. Avaliando a qualidade de revistas científicas para a publicação de resultados de pesquisas e estudos. Rev Min Enferm. 2009;13(317–19).

53. Berg JM, Bhalla N, Bourne PE, Chalfie M, Drubin DG, Fraser JS, et al. Preprints for the life sciences. Science (80-) [Internet]. 2016 May 20;352(6288):899 LP – 901. Available from: http://science.sciencemag.org/content/352/6288/899.abstract

54. Johansson MA, Reich NG, Meyers LA, Lipsitch M. Preprints: An underutilized mechanism to accelerate outbreak science. PLOS Med. 2018 Apr 3;15(4):e1002549.

55. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. bioRxiv. 2020 May 13;

56. Graham SP, Mclean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. bioRxiv. 2020 Jun 20;

57. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. npj Vaccines. 2020 Dec 1;5(1):1–6.

58. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.

59. Almuqrin A, Davidson AD, Williamson MK, Lewis P, Heesom K, Morris S, et al. SARS-CoV-2 candidate vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals a normal low range of viral backbone gene expression alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein expression. Res Saquare [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Oct 27]; Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94837/v1

60. Oxford Biomedica. Oxford Biomedica Signs Five Year Collaboration Agreement with the Vaccines Manufacturing and Innovation Centre | OxfordBiomedica [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.oxfordbiomedica.co.uk/news-media/press-release/oxford-biomedica-signs-five-year-collaboration-agreement-vaccines

61. AstraZeneca. AstraZeneca to supply Europe with up to 400 million doses of Oxford University's vaccine at no profit [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-to-supply-europe-with-up-to-400-million-doses-of-oxford-universitys-vaccine-at-no-profit.html

62. Catalent Biologics. Catalent to Manufacture AstraZeneca COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.catalent.com/catalent-news/catalent-signs-agreement-with-astrazeneca-to-manufacture-covid-19-vaccine-

candidate/

63. Cobra Biologics. Cobra signs supply agreement with AstraZeneca for manufacture of COVID-19 vaccine candidate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.cobrabio.com/news/june-2020/cobra-supply-agreement-astrazeneca-covid19-vaccine

64. World Health Organization. WHO press conference on novel coronavirus, ACT accelerator - 26 June 2020 [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/press-briefings/who-press-conference-on-novel-coronavirus-act-accelerator

65. Ministério da Saúde. Brasil entra em parceria para produção de vacina contra Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-entra-em-parceria-para-producao-de-vacina-contra-covid-19

66. Reuters. EU pays 336 million euros to secure AstraZeneca's potential COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 27]. Available from: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-vaccine-price/eu-pays-336-mln-euros-to-secure-astrazenecas-potential-covid-19-vaccine-idUSKBN25N25X?rpc=401&

67. Reuters. Russia's R-Pharm signs deal to make UK-developed COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-cyber-russia-vacci-idUSKCN24I1XF

68. Ministerio de Salud. Alberto Fernández y Ginés González García anunciaron que la vacuna de Oxford se producirá en el país [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: https://www.argentina.gob.ar/noticias/alberto-fernandez-y-gines-gonzalez-garcia-anunciaron-que-la-vacuna-de-oxford-se-producira

69. Reuters. AstraZeneca in deal with Kangtai Bio to supply potential COVID-19 vaccine in China [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 10]. Available from: https://br.reuters.com/article/health-coronavirus-astrazeneca-kangtai-b/astrazeneca-in-deal-with-kangtai-bio-to-supply-potential-covid-19-vaccine-in-china-idINL4N2F82BI

70. Presidência da República. Medida Provisória nº 994, de 6 de agosto de 2020. Abre crédito extraordinário, em favor do Ministério da Saúde, no valor de R$ 1.994.960.005,00, para o fim que especifica, e dá outras providências. [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Mpv/mpv994.htm

71. European Comission. Commission reaches first agreement on a potential vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_20_1438

72. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz assina contrato de 100 milhões de doses da vacina [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-assina-contrato-de-100-milhoes-de-doses-da-vacina

73. Agência Fiocruz de Notícias. Vacina Covid-19: Fiocruz divulga contrato de encomenda tecnológica com a AstraZeneca [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://agencia.fiocruz.br/vacina-covid-19-fiocruz-divulga-contrato-de-encomenda-tecnologica-com-astrazeneca

74. Commonwealth Serum Laboratories. CSL to manufacture and supply University of Queensland and Oxford University vaccine candidates for Australia [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: https://www.csl.com/news/2020/20200907-csl-to-manufacture-and-supply-uq-and-ou-vaccine-candidates-for-australia

75. Serum Institute Of India. SERUM INSTITUTE OF INDIA TO PRODUCE UP TO AN ADDITIONAL 100 MILLION COVID-19 VACCINE DOSES FOR INDIA AND LOW-AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES IN 2021 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_sii_gavi_bmgf.php

76. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu

77. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa inicia revisão de dados para vacina contra Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-inicia-a-primeira-revisao-para-registro-de-uma-vacina-contra-covid-19

78. Sinovac. Sinovac Reports Preliminary Phase I/II Results of COVID-19 Vaccine in Elderly Volunteers [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=910

79. Instituto Butantan. Testes confirmam que vacina do Butantan é a mais segura em fase final no Brasil | Governo do Estado de São Paulo [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: https://www.saopaulo.sp.gov.br/ultimas-noticias/governo-do-estado-atualiza-informacoes-sobre-o-combate-ao-coronavirus-3/

80. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. bioRxiv. 2020 Apr 19;

81. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science (80-). 2020 Jul 3;369(6499):77–81.

82. Zhang Y, Zeng G. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv. 2020 Aug 10;

83. Instituto Butantan. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: http://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vao-testar-e-produzir-vacina-inedita-contra-coronavirus

84. Agência FAPESP. Vacina em teste no Butantan terá R$ 82,5 milhões da FAPESP e do Todos pela Saúde [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://agencia.fapesp.br/vacina-em-teste-no-butantan-tera-r-825-milhoes-da-fapesp-e-do-todos-pela-saude/33936/

85. Agência FAPESP. Eficácia da Coronavac deve começar a ser avaliada em outubro, diz diretor do Instituto Butantan | AGÊNCIA FAPESP [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://agencia.fapesp.br/eficacia-da-coronavac-deve-comecar-a-ser-avaliada-em-outubro-diz-diretor-do-instituto-butantan/34098/

86. Instituto Butantan. Governo de SP assina contrato com Sinovac para o fornecimento de 46 milhões de doses da Coronavac [Internet]. [cited 2020 Oct 16]. Available from: http://www.butantan.gov.br/noticias/governo-de-sp-assina-contrato-com-sinovac-para-o-fornecimento-de-46-milhoes-de-doses-da-coronavac

87. Moderna. Moderna Announces Progress Across Broad Portfolio and all Three Clinical Stage Therapeutic Areas at 2020 R&D Day [Internet]. [cited 2020 Sep 18]. Available from: https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-progress-across-broad-portfolio-and-all-three

88. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. bioRxiv.

89. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 14;

90. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020 Jul 28;

91. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2020 Oct 21]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436

92. Moderna. Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19

93. Moderna. Moderna and Catalent Announce Collaboration for Fill-Finish Manufacturing of Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-and-catalent-announce-collaboration-fill-finish

94. Moderna. Moderna Confirms Advanced Discussions with European Commission to Supply Europe with 80 Million Doses of mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: https://investors.modernatx.com/news-

releases/news-release-details/moderna-confirms-advanced-discussions-european-commission-supply

95. Moderna. Moderna Announces Initiation of Rolling Submission to Health Canada for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-initiation-rolling-submission-health-canada

96. Moderna. Moderna Receives Confirmation of Eligibility for Submission of Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency for mRNA Vaccine Against COVID-19 (mRNA-1273) | Moderna, Inc. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-receives-confirmation-eligibility-submission-marketing

97. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020 Sep 8;324(10):951–60.

98. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo assina termo para produção de vacina contra Covid [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-assina-termo-para-producao-de-vacina-contra-Covid

99. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9.

100. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2020 Oct 21];0(0). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33069281

101. Reuters. China's Sinopharm unit completes new COVID-19 vaccine plant, doubles capacity [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine/chinas-sinopharm-unit-completes-new-covid-19-vaccine-plant-doubles-capacity-idUSKBN2424IU

102. United Arab Emirates. Ministry of Health & Prevention. UAE authorises emergency use of COVID19 vaccine for members of first line of defence - Ministry of Health and Prevention - UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: https://www.mohap.gov.ae/en/MediaCenter/News/Pages/2567.aspx

103. Pfizer. Pfizer Investor Day Features Significant Number of Pipeline Advances for COVID-19 Programs and Across Numerous Therapeutic Areas | Pfizer [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-investor-day-features-significant-number-pipeline

104. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv.

105. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Baum A, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv.

106. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature. 2020 Aug 12;1–5.

107. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. medRxiv.

108. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. Nature [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2020 Oct 20];1–6. Available from: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7

109. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 26]; Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906

110. European Comission. Investment Plan for Europe: European Investment Bank [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1034

111. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Japan with 120 Million Doses of their BNT162 mRNA-based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-japan-120-million-doses-their

112. Clarin. Coronavírus: a vacina que será testada na Argentina - Clarín [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.clarin.com/clarin-em-portugues/reportagens/coronavirus-vacina-testada-na-argentina_0_LQaHwEuMk.html

113. Pfizer. Pfizer and BioNTech to Supply Canada with their BNT162 mRNA- Based Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-supply-canada-their-bnt162-mrna-based

114. BioNTech. BioNTech and Pfizer Initiate Rolling Submission to European Medicines Agency for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from: https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-pfizer-initiate-rolling-submission-european

115. BioNTech. Pfizer Canada and BioNTech Initiate Rolling Submission to Health Canada for SARS-CoV-2 Vaccine Candidate BNT162b2 [Internet]. [cited 2020 Oct 12]. Available from:

https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-canada-and-biontech-initiate-rolling-submission-health

116. Agência Nacional de Vigilancia Sanitária. Covid-19: Anvisa autoriza novo ensaio clínico de vacina [Internet]. [cited 2020 Sep 3]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-anvisa-autoriza-novo-ensaio-clinico-de-vacina

117. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Covid-19: Fique por dentro do mapa das vacinas em teste no Brasil — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/fique-por-dentro-do-mapa-das-vacinas-em-teste-no-brasil

118. Johnson & Johnson Services. Johnson & Johnson Posts Interim Results from Phase 1/2a Clinical Trial of its Janssen COVID-19 Vaccine Candidate | Johnson & Johnson [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.jnj.com/johnson-johnson-posts-interim-results-from-phase-1-2a-clinical-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate

119. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature. 2020 Jul 30;

120. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nat Med. 2020 Sep 3;

121. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv.

122. Emergent BioSolutions. Emergent BioSolutions Signs Five-Year Agreement for Large-Scale Drug Substance Manufacturing for Johnson & Johnson’s Lead COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: https://investors.emergentbiosolutions.com/news-releases/news-release-details/emergent-biosolutions-signs-five-year-agreement-large-scale-drug

123. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.

124. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.

125. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. Nat Commun. 2020 Dec 1;11(1):1–7.

126. China Banking News. China Builds World's Biggest Vaccine Plant,100 Million Dose Capacity to Be Used for COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Jun 30]. Available from: http://www.chinabankingnews.com/2020/05/21/china-builds-worlds-biggest-vaccine-plant-with-100-million-dose-capacity/

127. CanSino Biologics. Recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) received military specially-needed drug approval [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: https://www1.hkexnews.hk/listedco/listconews/sehk/2020/0629/2020062900123.pdf

128. Saudi Press Agency. Health Ministry:We Continue Our Research and Conduct New Clinical Trial of Vaccine against Coronavirus [Internet]. [cited 2020 Aug 14]. Available from: https://www.spa.gov.sa/viewfullstory.php?lang=en&newsid=2118650

129. CanSino Biotech. CanSinoBIO Announces a Supply Agreement with Mexico on the Advance Purchase for COVID-19 Vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: http://www.cansinotech.com/html/1///179/180/556.html

130. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.

131. The Gamaleya National Center. RDIF e o estado de Bahia do Brasil acordaram fornecimento de até 50 milhões de doses da vacina "Sputnik V» para o Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-o-estado-de-bahia-do-brasil-acordaram-fornecimento-de-at-50-milh-es-de-doses-da-vacina-sputni/

132. Instituto de Tecnologia do Paraná. Governo do Paraná assina memorando técnico com a Rússia para estudar vacina [Internet]. [cited 2020 Aug 29]. Available from: http://www.tecpar.br/Noticia/Governo-do-Parana-assina-memorando-tecnico-com-Russia-para-estudar-vacina

133. Câmara dos Deputados. Câmara externa debate desenvolvimento de vacina russa para Covid-19 [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: https://www.camara.leg.br/noticias/686789-COMISSAO-EXTERNA-DEBATE-DESENVOLVIMENTO-DE-VACINA-RUSSA-PARA-COVID-19

134. Russian Direct Investment Fund. Russia seals another deal to supply and test its coronavirus vaccine abroad [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 18]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5850/

135. The Gamaleya National Center. RDIF e Dr. Reddy's acertam pesquisa clínica e entrega de 100 milhões de doses da vacina Sputnik V na Índia [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-dr-reddy-s-acertam-pesquisa-cl-nica-e-entrega-de-100-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-na-/

136. The Gamaleya National Center. RDIF e LAXISAM acertam fornecimento de até 35 milhões de doses da vacina Sputnik V para a República do Uzbequistão [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-laxisam-acertam-fornecimento-de-at-35-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-a-rep-blica-d/

137. The Gamaleya National Center. RDIF e Trinity Pharmaceuticals acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina Sputnik V para o Nepal [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-trinity-pharmaceuticals-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-/

138. The Gamaleya National Center. RDIF e Pharco acordam fornecimento de 25 milhões de doses da vacina “Sputnik V” para o Egito [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-e-pharco-acordam-fornecimento-de-25-milh-es-de-doses-da-vacina-sputnik-v-para-o-egito/

139. Sputnik Vaccine. RDIF anuncia a entrega do primeiro lote da vacina Sputnik V à Venezuela para ensaios clínicos [Internet]. [cited 2020 Oct 22]. Available from: https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/rdif-anuncia-a-entrega-do-primeiro-lote-da-vacina-sputnik-v-venezuela-para-ensaios-cl-nicos/

140. Russian Direct Investment Fund. Ministry of Health and Prevention of the UAE approves Phase III clinical trials of the Sputnik V vaccine in the UAE [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://rdif.ru/Eng_fullNews/5889/

141. Empresa Brasil de Comunicação. União Química deve pedir registro da vacina russa à Anvisa em novembro | Agência Brasil [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/uniao-quimica-deve-pedir-registro-da-vacina-russa-anvisa-em-novembro

142. União Química S/A. Parceria para produção da Sputnik [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. Available from: https://www.uniaoquimica.com.br/novidades/parecria-vacina-sputnik-uniao-quimica/

143. FirstWord Pharma. Kazakhstan says it has secured supplies of Russian COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Aug 31]. Available from: https://www.firstwordpharma.com/node/1752443

144. Novavax. Novavax Announces Positive Phase 1 Data for its COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-positive-phase-1-data-its-covid-19-vaccine

145. Novavax. Novavax to Present COVID-19 Vaccine Candidate Progress at 2nd ISV COVID-19 Vaccines Virtual Congress | Novavax Inc. - IR Site [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-present-covid-19-vaccine-candidate-progress-2nd-isv

146. Novavax. Novavax Initiates Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United Kingdom [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-initiates-phase-3-efficacy-trial-covid-19-vaccine-united

147. Tian J-H, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Lague J, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits 1 immunogenicity in baboons and protection in mice. bioRxiv.

148. Keech C, Glenn GM, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine Authors, highest degree, and affiliation/institution. medRxiv.

149. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020 Sep 2;

150. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science (80-) [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 28];eabe1502. Available from: https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe1502

151. Glenn G. Novavax. NVX-CoV2373 Vaccine for COVID-19 [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://novavax.com/download/files/2020-05-13WVCWebinarCOVID19v3.pdf

152. Serum Institute Of India. Novavax signs COVID-19 vaccine supply deal with India's Serum Institute [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.seruminstitute.com/news_novavax-signs-covid-19-vaccine-supply-deal-with-indias-serum-institute.php

153. Har-Noy M, Or R. Allo-priming as a universal anti-viral vaccine: Protecting elderly from current COVID-19 and any future unknown viral outbreak. J Transl Med. 2020 May 12;18(1):196.

154. Curevac AG. CureVac Initiates Phase 2a Clinical Trial of COVID-19 Vaccine Candidate – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: https://www.curevac.com/en/2020/09/29/curevac-initiates-phase-2a-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidate/

155. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. Nat Commun. 2020 May;11(1):2601.

156. Patel A, Walters J, Reuschel EL, Schultheis K, Parzych E, Gary EN, et al. Intradermal-delivered DNA vaccine provides anamnestic protection in a rhesus macaque SARS-CoV-2 challenge model. bioRxiv.

157. Inovio Pharmaceuticals I. INOVIO adiciona Thermo Fisher Scientific ao Global Manufacturing

Consortium [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Adds-Thermo-Fisher-Scientific-To-Global-Manufacturing-Consortium/default.aspx

158. Yadav P, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, et al. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. Nat Res - under Rev.

159. Bharat Biotech. COVAXIN ® to boost the immune response and longer-lasting immunity with ViroVax ' s adjuvant [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: https://www.bharatbiotech.com/images/press/COVAXIN-to-boost-the-immune-response-and-longer-lasting-immunity-with-ViroVax-adjuvant.pdf

160. ZydusCadila. Zydus starts human dosing of its vaccine "ZyCoV-D" [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: www.zyduscadila.com

161. Finlay. Proceso de Reclutamiento para el Ensayo Clínico del candidato vacunal anti SARS-CoV- 2 [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://www.finlay.edu.cu/blog/proceso-de-reclutamiento-para-el-ensayo-clinico-del-candidato-vacunal-anti-sars-cov-2/

162. CureVac. GSK and CureVac announce strategic mRNA technology collaboration [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: https://www.curevac.com/en/2020/07/20/gsk-and-curevac-announce-strategic-mrna-technology-collaboration/

163. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. bioRxiv [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2020 Oct 28];2020.10.23.351775. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775

164. Curevac AG. CureVac Expected to Receive up to 252 million Euros from the German Federal Ministry of Research for Further COVID-19 Vaccine Development and Production Capacity Expansion – CureVac [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: https://www.curevac.com/en/2020/09/04/curevac-expected-to-receive-up-to-252-million-euros-from-the-german-federal-ministry-of-research-for-further-covid-19-vaccine-development-and-production-capacity-expansion/

165. Kalnin K V, Plitnik T, Kishko M, Zhang J, Zhang D, Anosova NG, et al. Immunogenicity of novel mRNA COVID-19 vaccine MRT5500 in mice and non-human primates. [cited 2020 Oct 21]; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.10.14.337535

166. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK in advanced discussions with European Union to supply up to 300 million doses of COVID-19 vaccine | GSK [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-in-advanced-discussions-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-covid-19-vaccine/

167. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK confirm agreement with European Union to supply up to 300 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-confirm-agreement-with-european-union-to-supply-up-to-300-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/

168. GlaxoSmithKline plc. Sanofi and GSK sign agreements with the Government of Canada to supply up to 72 million doses of adjuvanted COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-sign-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-72-million-doses-of-adjuvanted-covid-19-vaccine/

169. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. Nat Commun. 2020 Dec 1;11(1):1–7.

170. Imperial College London. Manufacturing and distribution | Faculty of Medicine | Imperial College London [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 17]. Available from: https://www.imperial.ac.uk/covid-19-vaccine-trial/manufacturing-and-distribution/

171. Symvivo. Symvivo Receives Funding for COVID-19 Vaccine Program [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://www.symvivo.com/news/symvivo-corporation-receives-funding-for-covid-19-vaccine-program

172. Zhang NN, Li XF, Deng YQ, Zhao H, Huang YJ, Yang G, et al. A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. Cell. 2020 Sep 3;182(5):1271-1283.e16.

173. Medicago. Medicago begins Phase I clinical trials for its COVID-19 vaccine candidate [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-begins-phase-i-clinical-trials-for-its-covid-19-vaccine-candidate/

174. Medicago. Medicago signs agreements with the Government of Canada to supply up to 76 million doses of its recombinant plant-derived COVID-19 vaccine [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-signs-agreements-with-the-government-of-canada-to-supply-up-to-76-million-doses-of-its-recombinant-plant-derived-covid-19-vaccine/

175. Liang JG, Su D, Song T-Z, Zeng Y, Huang W, Wu J, et al. S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. bioRxiv.

176. Sypharma Pty Ltd. Sypharma partners with Vaxine Pty Ltd. to manufacture COVID-19 vaccine product | Sypharma Pty Ltd [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 28]. Available from: https://www.sypharma.com.au/sypharma-partners-with-vaxine-pty-ltd-to-manufacture-covid-19-vaccine-product/

177. Univercells . ReiThera, Leukocare & Univercells announce fast-track development of a

COVID-19 vaccine - Univercells [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://www.univercells.com/newsroom/reithera-leukocare-and-univercells-announce-fast-track-development-of-a-covid-19-vaccine/

178. Yang JJ, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature. 2020 Jul 29;1–6.

179. Covaxx Vaccine. Our vaccine [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: https://www.covaxx.com/vaccine

180. Minas terá prioridade na compra de vacina da Covaxx - Gerais - Estado de Minas [Internet]. [cited 2020 Sep 24]. Available from: https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2020/09/14/interna_gerais,1185326/minas-tera-prioridade-na-compra-de-vacina-da-covaxx.shtml

181. Moore AC, Dora EG, Peinovich N, Tucker KP, Lin K, Cortese M, et al. Pre-clinical studies of a recombinant adenoviral mucosal vaccine to prevent SARS-CoV-2 infection. bioRxiv.

182. Vaxart. Vaxart Announces Positive Hamster Challenge Study Data for its Oral COVID-19 Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 29]. Available from: https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxart-announces-positive-hamster-challenge-study-data-its-oral

183. Vaxart. Vaxart's COVID-19 Vaccine Selected for the U.S. Government's Operation Warp Speed | Vaxart, Inc. [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: https://investors.vaxart.com/news-releases/news-release-details/vaxarts-covid-19-vaccine-selected-us-governments-operation-warp

184. ImmunityBio I. ImmunityBio e NantKwest anunciam o primeiro paciente administrado no ensaio clínico de fase 1 do novo candidato à vacina COVID-19 hAd5 - ImmunityBio [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: https://immunitybio.com/immunitybio-nantkwest-announce-first-patient-dosed-in-phase-1-clinical-trial-of-novel-covid-19-vaccine-candidate-had5/

185. Entos Pharma. Entos Pharmaceuticals Awarded up to $5M in NRC IRAP funding to Conduct Phase I Clinical Trial of COVID-19 DNA Vaccine [Internet]. [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.entospharma.com/news/entos-pharmaceuticals-awarded-funding-to-conduct-phase-1-clinical-trial-of-covid-19-dna-vaccine

186. Verma A, Singh A. Animal Biotechnology - Models in Discovery and Translation [Internet]. 2nd Editio. Academic Press; 2014 [cited 2020 Oct 19]. Available from: https://www.elsevier.com/books/animal-biotechnology/verma/978-0-12-811710-1

187. United States. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. The Pink Book Home. Chapter 1: Principles of Vaccination. [Internet]. [cited 2020 Sep 22]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html

188. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Vacinas virais [Internet]. [cited 2020 Sep 17]. Available from: https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais

189. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. Front Immunol. 2020 Jul 21;11:1817.

190. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. Nat Mater. 2020 Aug 1;19(8):810–2.

191. Faqi A. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. 2nd editio. Faqi A, editor. Elsevier Science Publishing Co Inc; 2017.

192. Oliveira Diniz M, de Souza Ferreira LC. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. Estud Avancados. 2010;24(70):19–30.

193. Callaway E. The Race for Coronavirus Vaccines. Nat . 2020 Apr 30;580:576–7.

194. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. Immunity. 2020;52(4):583–9.

195. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. Vaccines. 2020 Mar 29;8(2):153.

196. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. Vaccines. 2014 Jul 29;2(3):624–41.

197. Oliveira B de A, França E dos S, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva ANMR da. Vetores virais para uso em terapia gênica. Rev Pan-Amazônica Saúde. 2018 Sep;9(2):57–66.

198. Brindley D, Fuerstenau-Sharp M, Smith J, Kim Bure, Pettitt D, Mitrophanous K, et al. Emerging Platform Bioprocesses for Viral Vectors and Gene Therapies - BioProcess International [Internet]. BioProcess International. 2016 [cited 2020 Sep 16]. Available from: https://bioprocessintl.com/2016/emerging-platform-bioprocesses-for-viral-vectors-and-gene-therapies/

199. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. Front Immunol. 2018 Sep 19;9.

200. Chen H, Xiang ZQ, Li Y, Kurupati RK, Jia B, Bian A, et al. Adenovirus-Based Vaccines: Comparison of Vectors from Three Species of Adenoviridae. J Virol. 2010 Oct 15;84(20):10522–32.

201. Barnes E, Folgori A, Capone S, Swadling L, Aston S, Kurioka A, et al. Novel Adenovirus-Based Vaccines Induce Broad and Sustained T Cell Responses to HCV in Man. Sci Transl Med. 2012

Jan 4;4(115):115ra1-115ra1.

202. Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. Expert Rev Vaccines. 2016 Mar 3;15(3):313–29.

203. Hobernik D, Bros M. DNA vaccines — How far from clinical use? Int J Mol Sci. 2018 Nov 15;19(11).

204. Inovio. DNA Medicines Technology [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: https://www.inovio.com/dna-medicines-technology/

205. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Res. 2020 Oct 15;288:198114.

206. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. Mol Ther. 2019 Apr 10;27(4):757–72.

207. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. BMJ. 2020 May 4;369.

208. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. Med Sci Monit. 2020 Apr 21;26.

209. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018 Mar 28;17(4):261–79.

210. Knights AJ, Nuber N, Thomson CW, de la Rosa O, Jäger E, Tiercy J-M, et al. Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients. Cancer Immunol Immunother. 2009 Mar 29;58(3):325–38.

211. Dance A. Coronavirus vaccines get a biotech boost. Nature. 2020 Jul 1;583(7817):647–9.

Apêndice 1 – Quadro com padronização do conteúdo técnico e científico de cada candidata à vacina.

Número identificador	Nome do desenvolvedor(es) primário(s)
Desenvolvedor(es)/ parceiro(s)	Indica o nome de todos os desenvolvedores, iniciando pelo desenvolvedor primário e, na sequência, os parceiros envolvidos em quaisquer etapas do desenvolvimento, da realização de ensaios clínicos ou da produção industrial.
País	Refere qual(is) o (s) país(es) do(s) desenvolvedor(es) primário(s). São considerados apenas os países envolvidos no desenvolvimento da vacina desde o início do projeto.
Nome da vacina	Descreve o(s) nome(s) pelo(s) qual (is) a vacina é designada pelos desenvolvedores. Para facilitar a identificação da vacina, foram elencados todos os nomes encontrados.
Plataforma tecnológica	Aponta a plataforma tecnológica utilizada, conforme classificação disposta no Apêndice 2. Obs.: Classificou-se como “outra” os casos nos quais o desenvolvedor não informa o tipo de plataforma.
Fase de desenvolvimento	Informa a fase mais avançada do desenvolvimento, conforme indicado nas plataformas de registro de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov e ICTRP-OMS). Para fins da coleta dessa informação, é considerado o conteúdo dentro do campo específico “fase” mencionado nas plataformas de registro.
Registros dos ensaios clínicos	Indica o código identificador sob o qual o estudo foi inscrito nas plataformas de registro de ensaios clínicos.
Detalhes dos ensaios clínicos	Apresenta as principais informações disponíveis de cada estudo clínico em desenvolvimento, como: i) características gerais do estudo ii) número do registro; iii) número de doses da vacina (informação preliminar obtida por meio das doses reportadas nos ensaios clínicos. Somente com a aprovação do registro sanitário é que a posologia de cada vacina será definida); iv) número total de participantes de pesquisa (também denominados como voluntários, para fins do presente documento); v) país(es) onde o estudo é/será realizado; vi) a data de início do estudo ou a data estimada de início; Em “Outras informações”, estão dispostas as informações provindas de outras fontes (p. ex., *press releases* dos desenvolvedores).
Publicações até o momento	Apresenta a descrição das publicações já disponíveis na literatura científica e sumariza as principais informações referentes aos resultados dos estudos, a saber: - Estudos Pré-clínicos (apenas *in vivo*): tipo de modelo animal, objetivo do estudo, número de doses testadas e eficácia quanto à produção de anticorpo e produção de células T (bem como outros tipos de respostas); - Estudos clínicos: objetivo do estudo, delineamento, número de doses, segurança quanto às reações adversas graves e reatogenicidade, n° de participantes, anticorpos neutralizantes formados e outras respostas imunológicas (celular, humoral).
Outras informações	Apresenta informações relevantes sobre acordos comerciais, valor estimado por dose (quando disponíveis), aporte financeiro realizado por países ou instituições, capacidade de produção, aprovação nos órgãos regulatórios brasileiros, participação em portfólios de iniciativas internacionais, entre outras.

Apêndice 2 – Quadro com descrição das principais plataformas de desenvolvimento de vacinas, existência de vacinas licenciadas, mecanismos de ação e características gerais.

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
Vacina de Vírus	Vírus vivo (vacina atenuada)	Sim (ex: febre amarela, tríplice viral, varicela, poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola)	As vacinas de vírus vivo atenuado contêm uma versão do vírus enfraquecido em laboratório por meio de cultura em tecidos ou ovos embrionários. A cepa atenuada é significativamente diferente da forma patogênica original, portanto, não pode causar doença, mas pode efetivamente induzir a resposta imune. Eles são capazes de se replicar fornecendo estímulo antigênico contínuo durante um período de tempo[186]. A resposta imune a uma vacina viva atenuada é idêntica à produzida por uma infecção natural. As vacinas vivas promovem respostas imunes humorais e mediadas por células, resultando em proteção imunológica induzida mais rapidamente e de longo prazo. Geralmente, as vacinas vivas atenuadas produzem imunidade com uma única dose, exceto quando administradas por via oral. Nenhum adjuvante é necessário neste tipo de vacina[187].	As vacinas atenuadas de vírus vivo são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. No entanto, o processo de redução da virulência para níveis considerados seguros para a aplicação clínica (vacinação) pode ser demorado. Ressalta-se que essas vacinas são contraindicadas para indivíduos imunodeprimidos e gestantes[188].
	Vírus inativado (vacina inativada)	Sim (ex: anti-rábica, influenza, poliomielite, hepatite A)	As vacinas inativadas são produzidas pelo cultivo do vírus inteiro ou de componentes específicos derivados do patógeno em meios de cultura, inativando-os por meio de agentes físicos ou químicos. Esse processo deve ocorrer em instalações de nível de	As vacinas de vírus inativada são produzidas por processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. São vacinas sem risco de causar infecção em

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
			biossegurança 3 (NB-3). O vírus inativado não tem a capacidade de replicação como os vírus atenuados[189], necessitando de adjuvantes para estimular o sistema imunológico[190]. Sem a replicação do vírus, o sistema imunológico não fica exposto às grandes quantidades de antígenos. Dessa forma, são vacinas seguras, mas normalmente precisam ser administradas em quantidades maiores para que sejam capazes de induzir uma resposta de anticorpos compatíveis com a que pode ser obtida com uma dose muito menor de vacina de vírus vivo atenuado. Normalmente, são necessárias doses adicionais ("reforço") em intervalos variados ao longo dos anos para garantir a imunidade[191].	pessoas imunodeprimidas ou em gestantes e seu feto. Esse tipo de vacina normalmente exige esquemas vacinais multidoses[188].
Vacina de proteína	Vacina baseada em subunidade proteica	Sim (ex: hepatite B)	São elaboradas a partir de fragmentos do vírus (antígeno) purificados, que podem ser a proteína S ou uma parte dela denominada de domínio de ligação ao receptor (RDB). Essas proteínas virais serão incorporadas nas formulações das vacinas que são produzidas por técnicas de engenharia genética em sistemas de expressão heteróloga, em que são usados microrganismos, como bactérias e leveduras, ou células de mamíferos ou de insetos, como fonte para os antígenos[190,192,193]. Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h $CD4^+$ e uma	Consideradas seguras por não possuírem o material genético do vírus, compostas de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. Geralmente não induzem efeitos colaterais nos locais da injeção[194,195]. Requer o uso de adjuvante e repetidas aplicações da vacina para gerar uma resposta imunológica[6], o que aumenta o risco de desenvolver um mecanismo chamado de amplificação dependente de anticorpo (ADE)[195].

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
			fraca resposta de célula T $CD8^{+}$ [6].	
	Vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP)	Sim (ex: papilomavírus - HPV)	São proteínas virais estruturais (antígenos) que são produzidas a partir da tecnologia da engenharia genética que, ao serem purificadas, formam uma nanopartícula semelhante ao vírus (VLP). Não possuem o material genético do vírus. A presença da proteína S na superfície da nanopartícula permite que ela entre na célula humana, tal qual como ocorre no mecanismo do vírus em uma infecção[190,192,193]. O mecanismo de ação desta vacina consiste numa forte produção de anticorpos neutralizantes, a produção de células T_h $CD4^{+}$ e uma fraca resposta de célula T $CD8^{+}$. Ao contrário das vacinas de subunidade, a proteína S na superfície da VLP é capaz de ativar a diretamente as células B[6].	As proteínas recombinantes podem ser produzidas *in vitro* em culturas de células ou a partir de vetores virais *in vivo*. Não requerem laboratórios de biossegurança avançada para a sua produção[190,192,193]. Não possuem a capacidade de infectar a célula, pois não há presença do material genético do vírus[190,193]. Requer o uso de adjuvantes e repetidas aplicações[6].
Vacina de Vetor Viral	Vacina baseada em vetores virais	Sim (ex: ebola)	Para a construção de um vetor viral, são utilizados vírus geneticamente modificados para reduzir ou eliminar a patogenicidade, vírus pouco patogênicos são frequentemente selecionados, como adenovírus, retrovírus, lentivírus, entre outros. Com técnicas da engenharia genética, é possível adicionar ao DNA desses vírus o gene do vírus alvo, por exemplo, SARS-Cov-2, tornando-o um vírus recombinante[196]. Ao ser inoculado, o vetor viral com DNA ou RNA modificados (vírus recombinante), produz a proteína do vírus alvo estimulando a resposta imunológica. O vírus recombinante funciona como um transportador do material genético do vírus alvo, ou seja, é um vetor	Os vetores de adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis[199]. Os adenovírus humanos têm distribuição mundial e circulam amplamente em diferentes populações o que significa que muitos indivíduos já possuem anticorpos neutralizantes de alto título pré-existentes que podem interferir na eficácia da vacina, especialmente nos grupos etários mais idosos já que, com o avanço da idade, o indivíduo acumula imunidade a mais sorotipos[200]. Por exemplo, dependendo da região

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
			inócuo incapaz de causar doenças[197]. O desenvolvimento de uma vacina de vetor viral, tem início com a seleção da linha celular para o vírus alvo. As etapas seguintes são de amplificação e expansão, onde ocorre a amplificação da semente viral e a propagação do vetor viral no biorreator de produção. O processo seguinte, envolve a clarificação dos vetores virais para a remoção dos resíduos celulares seguida pela redução da carga biológica por meio da filtração do vetor viral clarificado, finalizando com a etapa de acabamento e transferência para recipientes de armazenamento para posterior processamento e envase. Todo o processo é realizado em ambiente de nível de biossegurança 2, para garantir a contenção e reduzir o risco de contaminação, ao se trabalhar com partículas virais infecciosas. O produto é injetado diretamente nos tecidos-alvo *in vivo*[198]. Essa tecnologia emprega vetores vivos replicantes ou não replicantes. Os replicantes, podem se replicar dentro das células enquanto os não-replicantes, não conseguem realizar o processo de replicação, porque seus genes principais foram desativados. No caso do vetor viral não-replicante, o vírus recombinante, ao qual foi adicionado o gene do Sars-CoV-2 que codifica seu antígeno (proteína spike), não se reproduz, apenas penetra nas células humanas e ativa a produção da proteína spike . Já no caso do vetor viral replicante, o vetor viral encarregado de levar a proteína spike consegue se reproduzir nas	geográfica, 35-95% dos humanos possuem concentrações circulantes significantes anticorpos neutralizantes para o adenovírus Ad5 e 40% de soroprevalência de anticorpos para o adenovírus Ad26[6]. O uso de sorotipos raros pode superar essa limitação. Como os humanos não têm exposição ao adenovírus de chimpanzé, não possuem imunidade pré-existente a ele[201]. Os efeitos inflamatórios provocados pelos adenovírus significam que não é necessário utilizar adjuvantes, para direcionar a atenção do sistema imunológico para a proteína viral. Os próprios adenovírus estimulam a inflamação, que é mantida sob controle com a administração de vacinas em doses baixas. Uma vez que os adenovírus transportam seu genoma para o núcleo da célula hospedeira para transcrição e replicação, existe o risco de integração genômica, no entanto, predominantemente, o vetor permanece na forma epissomal (circular)[199]. Os vetores virais podem ser fabricados em sistemas de cultura de células de mamíferos, que suportam altos rendimentos virais a custos de produção relativamente baixos, mas a amplificação da semente viral requer instalações com nível de biossegurança 2[199]. Embora apenas a vacina contra Ebola tenha sido aprovada para uso em humano, esta plataforma tem sido amplamente investigada para doenças infecciosas e câncer, dada sua maleabilidade genética, segurança e capacidade de induzir respostas de células T fortes sem a necessidade de uso de adjuvantes[6].

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
			células humanas, infectando mais células e aumentando a exposição do sistema imunológico aos antígenos, podendo potencializar a imunogenicidade da vacina[197]. As vacinas baseadas em vetores virais promovem a produção endógena do antígeno à vacina, levando a resposta humoral e celular[188]. Tendem a ser seguras e produzem uma forte resposta imune[6,193]. A administração de vacinas de vetores virais pode ocorrer por diferentes vias: intramuscular, intranasal, intradérmica e por via oral. A via de administração afeta a qualidade da resposta imune induzida e a escolha da via de aplicação está atrelada ao patógeno alvo, ou seja, se uma resposta da mucosa é necessária para induzir a proteção, a administração oral ou nasal da vacina pode ser preferível à aplicação parenteral[199].	

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
Vacina de Ácidos Nucleicos	Ácido Nucléico (DNA)	Não	As vacinas de DNA são baseadas em pequenas moléculas circulares de DNA bacteriano, conhecidas como plasmídeos bacterianos, que codificam os antígenos da vacina acionados por promotores eucarióticos eficientes. Para que sejam eficazes, os plasmídeos contendo a sequência de DNA que codifica o antígeno, devem ganhar entrada no citoplasma das células no local da injeção[202]. As moléculas de DNA plasmideal que entram na célula humana, precisam então se translocar para o núcleo para que ocorra a transcrição, seguido da tradução que ocorre no citoplasma. Os plasmídeos de DNA permitirão que a célula produza o antígeno do vírus alvo e estimule a resposta imune celular e humoral[203]. As formas clássicas de administração da vacina de DNA são por injeções intramusculares, intradérmicas e subcutâneas que se dirigem principalmente aos miócitos, queratinócitos e às células apresentadoras de antígenos (APC)[203]. As vacinas de DNA atualmente em desenvolvimento utilizam adjuvantes que ajudam o DNA a entrar nas células e direcioná-lo para células específicas[64]. As vacinas de DNA sintético são passíveis de cronogramas de desenvolvimento acelerado devido à capacidade de criar rapidamente vários candidatos para testes pré-clínicos e escalonamento rápido em grandes quantidades[155]. Atualmente, diferentes vacinas de DNA estão sendo investigadas para várias aplicações, incluindo terapia de câncer, alergias, doenças autoimunes e doenças infecciosas[203].	As vacinas de DNA compartilham características comuns com as vacinas de mRNA, como a segurança, facilidade de produção e escalabilidade. Por outro lado, são pouco imunogênicas, exigindo doses múltiplas e a adição de adjuvantes[6]. Um dos primeiros ensaios clínicos em humanos com vacinas de DNA avaliou os efeitos terapêuticos e profiláticos contra o HIV, nos quais nenhuma resposta imune significativa foi detectada. Um fator importante que contribui para a baixa eficiência terapêutica de vacinas com DNA é a degradação do DNA em apenas uma semana. Até o momento, esse tipo de vacina demonstrou baixa imunogenicidade em humanos e estudos que envolvem etapas de otimização para melhorar a eficiência da transfecção de DNA estão em andamento. Comparadas às vacinas convencionais baseadas em proteínas, as vacinas de DNA são mais fáceis de fabricar e seguras no manuseio[203]. O DNA sintético é estável à temperatura e livre de cadeia de frio, características importantes para distribuição em ambientes com recursos limitados na estrutura de rede frio[155]. Embora não exista nenhuma vacina licenciada para uso humano com esta plataforma, estudos clínicos com vacinas contra Sars-CoV-2 (INO-4800), MERS-CoV (INO-4700) e Zika (GLS-5700) estão em andamento[155]. As vacinas de DNA podem exigir a utilização de dispositivos específicos para aplicação diretamente nas células por via intramuscular ou intradérmica. Esses dispositivos utilizam um breve pulso elétrico para abrir reversivelmente pequenos poros na célula e permitir a entrada dos plasmídeos[204]. As vacinas de DNA apresentam risco de integração no genoma do hospedeiro[205].

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
	Ácido Nucléico (RNA)	Não	Vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) são desenvolvidas por processos livres de células onde o genoma do patógeno e o antígeno são determinados por abordagem computacional. Um molde de DNA de plasmídeo é construído por clonagem ou síntese molecular e passa a produzir o mRNA por reação de transcrição enzimática (transcrição *in vitro*). As etapas seguintes são as de purificação e filtração. O mRNa funcional é encapsulado em uma nanopartícula lipídica (LNP), via reação química, e o protótipo está pronto para a formulação, para os testes de validação e para a produção[206]. O mecanismo de ação consiste na inserção dessa sequência de mRNA, codificada para a proteína spike do SARS-Cov-2 no citoplasma da célula, instruindo-a a produzir o antígeno que é reconhecido pelo sistema imunológico para produção de uma resposta defensiva[207]. As vacinas de mRNA induzem a ativação de ambas as respostas de células B e citotoxicidade de células T[208]. Trata-se de uma plataforma não infecciosa e não integradora, com pouco risco de gerar mutações genéticas. A tradução do mRNA ocorre no citosol da célula hospedeira, evitando o risco de integração no genoma do hospedeiro devido à degradação natural do mRNA no microambiente celular[205,208].	As vacinas de mRNA mostraram a capacidade de gerar respostas de anticorpos neutralizantes potentes em animais com apenas uma ou duas imunizações de baixa dose[209]. A fabricação de mRNA evita o longo processo de cultura e purificação de células e as rigorosas medidas de biossegurança para a produção de vacinas a partir de vírus tradicionais. Uma vacina de mRNA em escala clínica pode ser projetada e fabricada rapidamente, dentro de semanas, quando a sequência do antígeno viral se torna disponível[195]. A maioria dos estudos com mRNA na indução de uma resposta imune até o momento, tem se concentrado na área de oncologia, com o mRNA do tumor sendo utilizado para ajudar o sistema imunológico a reconhecer e responder às proteínas produzidas por tumores específicos[209,210]. Embora nenhuma vacina de mRNA tenha sido licenciada para uso humano, seu potencial é apoiado por estudos anteriores de infecções por vírus influenza, raiva e zika em animais[6]. Por se tratar de tecnologia inovadora, apresenta pouca informação disponível sobre a temperatura de armazenamento e que se caracteriza por ser naturalmente instável[211]. Ainda que em estudos de fase inicial a maioria das vacinas de mRNA demande requisitos rigorosos de refrigeração para armazenamento (produto congelado), dificultando a logística e distribuição, têm sido observados esforços das empresas para desenvolver formulações que sejam

Tipo de vacina	Plataforma	Existência de vacina humana licenciada com a plataforma	Apresentação / Mecanismo de ação	Características
				estáveis em temperaturas mais altas e mais adequadas para a distribuição de vacinas[209]. Estudos de novas formulações estão sendo conduzidos com vistas a viabilizar a estabilidade da vacina em temperaturas mais altas durante sua distribuição[195]. Uma fórmula de envelopamento mais adequada para a vacina dentro de nanopartículas pode ser utilizada para garantir uma maior estabilidade da vacina. Os riscos deste tipo de vacina incluem possibilidade de respostas inflamatórias locais e sistêmicas, desenvolvimento de anticorpos autorreativos e efeitos tóxicos[205,208].